

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**Programa de Pós-Graduação em Química**

**SIGUARA BASTOS DE LEMOS E SILVA**

**Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III)**

Versão Corrigida da Dissertação Conforme Resolução CoPGr 5890

O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo

Data de Depósito na SPG:

15/01/2014



SIGUARA BASTOS DE LEMOS E SILVA

**Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III)**

*Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.*

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior

São Paulo

2014

**Ficha Catalográfica**

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e  
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Silva, Sigara Bastos de Lemos e  
S586rc Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III) /  
Sigara Bastos de Lemos e Silva. -- São Paulo, 2014.  
228p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade  
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.  
Orientador: Silva Júnior, Luiz Fernando da

1. Síntese : Química orgânica 2. Iodo I. T. II. Silva Júnior, Luiz  
Fernando da, orientador.

547.2 CDD



À minha avó, Dona Jô (*in memoriam*), ao meu pai, Assis, e aos meus tios, Niltamar e Mari, pelo exemplo, apoio e dedicação durante todos esses anos.



A todos os grandes professores da rede pública desse país, em especial à professora Gleice, por, apesar das dificuldades, se devotarem à profissão e acreditarem no potencial de seus alunos.



## Agradecimentos

Gostaria de agradecer, primeiramente, aos dois grandes homens da minha vida: ao meu pai, Francisco de Assis, e ao meu marido, Yuri Alexandre.

Ao meu pai pela dedicação de uma vida toda. Por ter sido um pai-mãe ótimo. Por me guiar, me entusiasmar, me ensinar e pelo zelo comigo, sempre. Pelas conversas sobre todos os temas, com análises críticas sobre a vida. Pelo amor, quase religioso, pela Ciência e pelas Artes. Somos duas pessoas que se admiram e se completam. De certa forma, sempre quis ser o meu pai e ele, sempre quis ser quem eu sou. É muito difícil, se não impossível, descrever o orgulho que sinto desse homem... De seu passado, de sua índole, de seu profissionalismo, enfim, dele como ele é.

Ao Yuri, quero agradecer pelo companheirismo, pela amizade, pelo amor. Somos um, mas respeitamos nossas diferenças, e isso tem sido o pilar de nossa relação, juntamente com a sinceridade. Acho que antes de saber os predicados que queria em um companheiro, o Yuri já tinha todos. Devo ao Yuri partes cruciais do meu mestrado, como o incentivo para trabalhar em uma área diferente, que eu sabia que seria dura, mas que, afinal, era o que eu queria, e o incentivo durante o mestrado em si. Agradeço a ele pela sinceridade em lidar com as situações, me dizendo sempre o que achava correto, e não o que eu queria ouvir. Além disso, agradeço pelas gargalhadas e pela leveza em lidar com os momentos difíceis. Sinto-me honrada de estar ao lado de alguém tão superior, tão amável, tão tranquilo.

Gostaria agora de agradecer ao restante de minha família. Agradeço inicialmente à Elaine Cristina, minha madrastra, pelos momentos juntas. O que mais me marcou no convívio com a Elaine foi seu apurado gosto musical, literário e culinário. Com ela, conheci perfumes, chocolates, livros, autores, cantores e pratos diferentes. Outra coisa que aprendi com ela foi a tentar fazer sempre as coisas bem feitas. Ela também foi a primeira pessoa que me contou sobre a vida de um uspiiano e se eu já gostava dessa universidade antes mesmo de conhecê-la, devo em partes a ela.

Aos meus tios, Niltamar e Mari, por terem me acolhido em sua família desde criança. Agradeço a minha tia pela amamentação, pelo amor, por permitir que sua mãe fosse minha *obaa-chan*, que seus sobrinhos fossem meus primos e seus filhos meus irmãos. Ainda nessa família, agradeço à minha prima Nika e ao meu primo Diego,

pelas traquinagens de criança, por sempre me proporcionarem as melhores férias da minha infância e adolescência, juntamente com os primos Remi e Tiago Otsuka.

À minha mãe, por tomar a decisão certa no momento certo. Agradeço ainda pelo carinho à distância e por ter criado bem o meu meio-irmão, Luã, a quem adoro e admiro.

Agradeço postumamente à minha avó, Josina, pela coragem e persistência na vida. Por ter aceitado essa última luta, que foi a minha criação. Agradeço a ela pela retidão de caráter, pelo amor e certeza em algo que ela própria quase não teve: a educação. Agradeço também pelo bom convívio de anos, que me proporcionou um ambiente de liberdade de ideias e confortável para a aprendizagem. Minha avó me ensinou o que anos depois eu veria formalizado no livro *O Pequeno Príncipe*: o essencial é invisível para os olhos.

À minha sogra, D. Estela, minha cunhada, Erica, e minhas tias, Rachel e Valdenice, por terem me aceitado em suas vidas. Ao me relacionar com o Yuri, acabei ganhando esse quarteto fantástico, que deu ainda mais leveza à minha vida e contribuiu para inúmeros momentos de alegria. Quero agradecer mais enfaticamente à D. Estela, por aceitar sem titubear o desafio de morar comigo quando o Yuri foi para a Alemanha e por todo apoio nesses meses, me deixando livre para finalizar o mestrado.

Quanto aos professores, sou grata inicialmente ao professor Luiz Fernando, por me aceitar em seu grupo. Agradeço por sua paciência e cuidado em minha orientação. Pelo afinho em criar, de várias maneiras, um grupo com qualidade internacional no Brasil. Agradeço, sobretudo, por nos mostrar que não há mistério nos bons resultados, é sempre uma questão de esforço. Agradeço também por conversas que foram cruciais para a finalização do meu mestrado.

Ao professor Breno, gostaria de agradecer pelo apoio de sempre. Quero agradecer não apenas por orientar meus trabalhos de iniciação científica de forma tão cuidadosa e agradável, mas também pela parte pessoal. Por ter entendido e me apoiado quando decidi fazer estágio na indústria e quando optei por fazer mestrado na área de Orgânica, por aceitar meus convites para festas, pelas caronas e, principalmente, pelas conversas, sobretudo aquela após o falecimento da minha avó.

Obrigada aos professores Massuo, Alcindo e Leandro, bem como a seus alunos, nossos colegas, pelos empréstimos de reagentes e materiais. Obrigada ainda ao professor Ornellas e ao seu grupo pela amizade e por sempre me receberem em suas confraternizações.

Ao professor Willie sou grata pela disponibilidade e prestatividade em resolver todos os problemas e dúvidas com relação às burocracias do mestrado. Agradeço ainda por suas excelentes aulas na graduação que, juntamente com as do professor Luiz, foram decisivas para que eu optasse pela Química Orgânica.

Com relação aos amigos, quero aproveitar para agradecer a todos os companheiros de laboratório, atuais e passados (Aline, Amany, Andrés, Anees, Douglas, Eloisa, Fernando, Gerardo, Iris, Kishore, Laura, Layara, Livia, Nawaz, Nazli, Paulo, Rafael, Rodrigo e Rogério), pelo convívio e pela ajuda.

Ao amigo Anees, sou grata pela bondade e pela paciência em me ajudar com a parte de química, por sempre sanar minhas dúvidas, principalmente as de espectroscopia.

À Eloisa, sou grata pelo incentivo quando ainda estava sondando entrar no grupo e pela ajuda em vários momentos. Agradeço também por suas risadas estrondosas, por fazer eu me sentir bem tantas vezes, pelas saídas (foi com ela que conheci o Morrison Rock Bar) e pela amizade.

Agradeço ao Gerardo pelo entusiasmo com o trabalho no laboratório e com os espectros, o que me deu um grande impulso para finalizar o mestrado. Além disso, agradeço pelos ótimos momentos juntos, pela várias gargalhadas, pelo incentivo, pela amizade e pela indicação quando eu estava procurando grupos para doutorado.

A Iris me ajudou muito com a parte prática, dando dicas de como realizar os experimentos e me mostrando a rotina do lab. Essa menina passou de uma garota com olhar misterioso, que sempre me deixou meio intimidada, à uma grande amiga e em certo ponto confidente. A admiração que sentia por ela enquanto ótima aluna de doutorado foi um grande incentivo e senti muito sua falta quando terminou seus estudos.

Apesar de chegar quase na conclusão dos meus trabalhos, agradeço à Livia pela experiência que trouxe de seu doutorado e pelas conversas agradáveis durante a tarde, que me aliviaram da tensão na reta final.

Quero registrar um grande obrigada ao nosso técnico e amigo, Joca. Nunca conheci uma pessoa tão sensata em suas palavras e ao mesmo tempo tão divertida. Agradeço ainda por todo o suporte no laboratório. Ok, sei que você é muito bem pago pelo Estado para isso, mas, ao menos para mim, você sempre fez um “quê” a mais, que deve ter tornado o Estado seu devedor. Obrigada também pelo planejamento das festas.

Aos ex-alunos do grupo (Andrea Aguilar, Andreinha, Fernandinha, Grazi, Luiz Longo, Marcus, Mário, Ramon, Samir e Vânia), agradeço a todos pela gentileza que sempre tiveram comigo, mas especialmente ao Ramon, que me deu dicas sobre o laboratório e sobre alguns de seus experimentos. Ah, a ele também sou grata por aquelas voltinhas de moto pela USP, que sempre adorei!

Dos demais grupos de pesquisa, quero agradecer especialmente aos amigos Marco Aurélio (orientando da professora Liane), George Sakae (orientando do professor Alcindo) e Drochss (pós-doutorando do professor Mauro Bertotti) pelas risadas no corredor e pela amizade dentro e fora da USP.

Dos meus amigos de sempre, um obrigada especial à Bárbara Held (orientanda do professor Quina) e ao seu noivo, Felipe Yoshimatsu, pela amizade e pela ajuda enquanto vizinhos.

Agradeço à minha amiga e professora de História Gleice pela dica do vestibulinho nas escolas técnicas. Se não fosse por ela, minha educação teria sido bem diferente e dificilmente eu teria feito a graduação que fiz.

Aos funcionários do IQUSP, por serem sempre tão prestativos. Às senhoras da limpeza, D. Rosa e D. Maria, pelo carinho de todas as manhãs, ao pessoal da seção de pós-graduação, às senhoras da copa, ao André Lemos, aos almoxarifes (Robson, Rodolfo e David), às secretárias Marlene e Silvia e, principalmente, aos funcionários da Central Analítica, a quem tantas vezes “importunei”. Agradeço, sobretudo, à Janaína, aos Márcios, à Denise, à Alê e à Giovanna, pela cordialidade e por sempre sanarem minhas dúvidas sobre os experimentos.

Por fim, agradeço ao CNPq, à CAPES e à FAPESP, pelo auxílio financeiro ao grupo de pesquisa e ao Instituto. Ao CNPq, agradeço também pela bolsa concedida.



### Conselho de uma Lagarta

“Quem é você?”, perguntou a Lagarta.

Não era uma maneira encorajadora de iniciar uma conversa. Alice retrucou, bastante timidamente: “Eu – eu não sei muito bem, Senhora, no presente momento – pelo menos eu sei quem eu era quando levantei esta manhã, mas acho que tenho mudado muitas vezes desde então”.

(...)

“De que tamanho você quer ser?”, a Lagarta perguntou.

“Oh, eu não ligo para qual tamanho”, respondeu Alice apressadamente, “apenas um que não fique mudando sempre, a senhora sabe”.

(...)

“Você está satisfeita agora?”, indagou a Lagarta.

“Bem, eu gostaria de ser um pouco maior, Senhora, se não se importar”, disse Alice, “oito centímetros é um tamanhinho meio pequeno demais”.

(...)

“Você se acostumará com o tempo”, retrucou a Lagarta, e colocou o narguilé na boca, começando a fumar novamente.

*Alice no País das Maravilhas – Lewis Carroll*

### Maria, Maria

(...)

Mas é preciso ter manha

É preciso ter graça

É preciso ter sonho, sempre

Quem traz na pele essa marca

Possui a estranha mania

De ter fé na vida...

(...)

*Milton Nascimento e Fernando Brant*



## Resumo

Silva, S. B. L. “Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III)”. 2014. (228 p.) Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química. Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Esta dissertação está dividida em duas partes, intituladas: 1) reações de expansão de anel promovidas por iodo(III) e 2) estudos visando à oxidação de octalinas e metileno-ciclo-hexanos. Na primeira parte foram estudadas reações de expansão de anel de álcoois alílicos protegidos com TMS (trimetilsilano) e de benzo-metilenos com iodo(III). O principal reagente de iodo hipervalente utilizado foi o hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno (HTIB). O comportamento de cinco álcoois alílicos protegidos foi investigado: dois contendo metoxilas no anel aromático, um contendo bromo no anel aromático, um derivado de tetra-hidroquinolina e um derivado de benzofurano. Verificou-se a formação de produtos com anéis de sete membros em rendimentos de cerca de 70%. As condições reacionais empregadas foram: temperaturas de -72 a 50 °C, MeOH ou mistura MeOH/AcOEt e tempos de reação de 2-6 h. É importante frisar a formação de uma benzo-azepina. Além disso, empregando um substrato aromático rico em elétrons, obtivemos um produto de desaromatização, em uma reação pouco usual para as condições empregadas. Nas reações dos benzo-metilenos com iodo(III) foram testados quatro substratos: um derivado de benzo-furano, um derivado de indol, um benzo-pirano e uma benzoxepina. As reações foram realizadas em MeOH, à t.a., em 20-60 min. Os produtos de expansão de anel heterocíclicos foram formados em rendimentos de aproximadamente 60%, sendo destaque a obtenção de anéis de oito membros com oxigênio. Finalmente, na segunda parte do trabalho, foram realizados estudos visando à contração de anel de uma *cis*-octalina e à expansão de um metileno-ciclo-hexano utilizando HTIB. Os testes apontaram para a formação de produtos de adição e de contração de anel em quantidade de traço.

**Palavras-chave:** iodo hipervalente, anel de sete membros, anel de oito membros, expansão de anel, rearranjo oxidativo.



## Abstract

Silva, S. B. L. “Ring expansion reactions promoted by iodine(III)”. 2014. (228 p.) Master’s Thesis. Graduate Program in Chemistry. Chemistry Institute. University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

This Master’s Thesis is divided in two parts, titled: 1) ring expansion reactions promoted by iodine(III) and 2) studies toward the oxidation of octalins and methylenecyclohexanes. On the first part, ring expansion reactions of TMS (trimethylsilane) protected allylic alcohols and benzomethylenes promoted by iodine(III) were studied. The main hypervalent iodine reagent employed was hydroxy(tosyloxy)iodobenzene (HTIB). Five protected allylic alcohols were explored: two containing methoxy groups on the aromatic ring, one containing a bromine on the aromatic ring, one tetrahydroquinoline derivative, and one benzofurane derivative. Seven-membered ring compounds were formed in nearly 70% yield. Reaction conditions were: temperature from -72 °C to 50 °C, MeOH or MeOH/AcOEt as solvent and reaction time of 2-6 h. The formation of a benzoazepine needs to be highlighted. In addition, using an electron-rich aromatic substrate, a dearomatization product was obtained. This is an unusual result considering the conditions used. Regarding reactions of benzomethylenes with iodine(III), the behavior of four substrates was studied: a benzofuran derivative, an indole derivative, a benzopyran and a benzoxepin. Reactions were performed in MeOH, at r.t. in 20-60 min. The ring expanded products were obtained with yields of approximately 60%. The formation of eight-membered rings *O*-heterocycle was achieved. Finally, on the second part of this work, reactions of HTIB with a *cis*-octalin and with a methylenecyclohexane were studied aiming ring contraction and expansion products, respectively. Tests showed the formation of addition and ring contraction products as traces.

**Keywords:** hypervalent iodine, seven-membered ring, eight-membered ring, ring expansion, oxidative rearrangement.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APTS	ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
CCD	cromatografia de camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CG-EM	cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas
DIB	(diacetóxi)iodobenzeno
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EMAR	espectrometria de massas de alta resolução
EMBR	espectrometria e massas de baixa resolução
GI <sub>50</sub>	inibição do crescimento de 50%
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HMBC	correlação heteronuclear de multiplas ligações
HMDS	hexametildissilazana
HOMO	orbital molecular ocupado de energia mais alta
HSQC	correlação heteronuclear quântica simples
HTIB	hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno
IC <sub>50</sub>	concentração inibitória de 50%
IV	infra-vermelho
LUMO	orbital molecular desocupado de energia mais baixa
<i>m</i> CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
MeanLogGI <sub>50</sub>	média dos valores de logaritmos de GI <sub>50</sub>
MTBE	éter metil <i>terc</i> -butílico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCI	Instituto Nacional do Câncer (EUA)
NOESY	espectroscopia do efeito nuclear Overhauser
Oxone	peróximonosulfato de potássio
PIFA	iodobenzeno <i>bis</i> -trifluoro-acetato
PPA	ácido polifosfórico
RCM	fechamento de anel por metátase
RMN	ressonância magnética nuclear

RPE	ressonância paramagnética eletrônica
S <sub>E</sub> Ar	substituição eletrofílica aromática
SET	transferência de um único elétron
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
THF	tetra-hidrofurano
TMOF	trimetilortoformiato
TMS	trimetilsilila
TMSA	trimetilsilil azida
TTN	trinitrato de tálio(III)
UV	ultra-violeta



## SUMÁRIO

<b>1. Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III)</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1</b> <b>Introdução</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2</b> <b>Objetivos</b> .....	<b>17</b>
<b>1.3</b> <b>Resultados e Discussão</b> .....	<b>18</b>
<b>1.3.1</b> <b>Preparação e caracterização dos substratos</b> .....	<b>18</b>
1.3.1.1.  Preparação dos materiais de partida.....	18
1.3.1.2.  Preparação dos álcoois alílicos protegidos .....	21
1.3.1.3.  Caracterização dos álcoois alílicos e dos éteres de silício.....	24
1.3.1.4.  Preparação dos benzo-metilenos .....	28
1.3.1.5.  Caracterização dos benzo-metilenos.....	29
<b>1.3.2</b> <b>Reações de álcoois alílicos protegidos promovidas por iodo(III)</b> .....	<b>32</b>
1.3.2.1  Caracterização dos produtos de expansão de anel .....	42
1.3.2.1.1  Caracterização das mono- e dimetoxicetonas.....	42
1.3.2.1.2  Caracterização do produto de desaromatização <b>20n</b> .....	47
1.3.2.1.3  Caracterização do acetal <b>26j</b> .....	51
<b>1.3.3</b> <b>Reações de benzo-metilenos promovidas por iodo (III)</b> .....	<b>52</b>
1.3.3.1  Caracterização dos produtos de expansão .....	56
1.3.3.1.1  Caracterização das cetonas .....	56
1.3.3.1.2  Caracterização dos acetais .....	57
<b>1.4</b> <b>Conclusões</b> .....	<b>59</b>
<b>2. Estudos visando à oxidação de octalinas e metileno-ciclo-hexanos</b> .....	<b>63</b>
<b>2.1</b> <b>Introdução</b> .....	<b>65</b>
<b>2.2</b> <b>Objetivos</b> .....	<b>73</b>
<b>2.3</b> <b>Resultados e Discussão</b> .....	<b>74</b>
<b>2.3.1</b> <b>Preparação dos substratos</b> .....	<b>74</b>
<b>2.3.2</b> <b>Caracterização dos compostos 50-52e, 50f e 53f</b> .....	<b>83</b>
<b>2.3.3</b> <b>Reações de 52e e 53f com iodo(III)</b> .....	<b>84</b>
2.3.3.1  Testes visando à expansão de anel de <b>52e</b> .....	84
2.3.3.2  Testes visando à contração de anel de <b>53f</b> .....	88
<b>2.4</b> <b>Conclusões</b> .....	<b>90</b>
<b>3. Parte Experimental</b> .....	<b>91</b>
<b>3.1</b> <b>Informações Gerais</b> .....	<b>93</b>
<b>3.2</b> <b>Reações de expansão de anel</b> .....	<b>94</b>
<b>3.2.1</b> <b>Preparação dos substratos</b> .....	<b>94</b>
3.2.1.1  Preparação de solução de brometo de vinil magnésio em THF (1 M) .....	94
3.2.1.2  Preparação da 5-bromo-1-tetralona ( <b>12j</b> ) .....	95

3.2.1.3	Preparação da 1-tosil-2,3-di-hidro-quinolin-4(1 <i>H</i> )-ona ( <b>12k</b> ).....	96
3.2.1.4	Preparação do ácido 4-fenóxi-butanóico ( <b>15</b> ) .....	97
3.2.1.5	Preparação da 3,4-di-hidro-benzo[ <i>b</i> ]oxepin-5(2 <i>H</i> )-ona ( <b>12l</b> ) .....	98
3.2.1.6	1,2,3,4-Tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ol ( <b>15m</b> ). Procedimento geral para a preparação dos álcoois alílicos. ....	99
3.2.1.7	(1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano ( <b>5m</b> ). Procedimento geral para a preparação dos álcoois alílicos protegidos. ....	100
3.2.1.8	Preparação do (1,2,3,4-tetra-hidro-6,7-dimetóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano ( <b>5n</b> ) utilizando procedimento modificado para a proteção.....	101
3.2.1.9	Preparação do álcool protegido (5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-1-vinil-naftalen-1- ilóxi)trimetilsilano ( <b>5j</b> ) .....	102
3.2.1.10	Preparação da 1-tosil-4-((trimetilsilil)oxi)-4-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolina ( <b>5k</b> )	103
3.2.1.11	Preparação do álcool protegido trimetil((4-vinil-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo-furan-4- il)oxi)silano ( <b>5o</b> ) .....	104
3.2.1.12	4-Metileno-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofurano ( <b>19o</b> ). Procedimento geral para a preparação dos metilenos .....	105
3.2.1.13	Preparação do 4-metileno-1-tosil-4,5,6,7-tetra-hidro-1 <i>H</i> -indol ( <b>19p</b> ) .....	106
3.2.1.14	Preparação do 4-metilenocromano ( <b>19q</b> ) .....	107
3.2.1.15	Preparação da 5-metileno-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[ <i>b</i> ]oxepina ( <b>19l</b> ).....	108
<b>3.2.2</b>	<b>Reações com HTIB .....</b>	<b>108</b>
3.2.2.1	Reação de (1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano ( <b>5m</b> ) com HTIB .....	108
3.2.2.2	Reação de (1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano ( <b>5n</b> ) com HTIB de -72 °C – 10 °C .....	109
3.2.2.3	Reação de (1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano ( <b>5n</b> ) com HTIB de -72 °C – t.a. ....	111
3.2.2.4	Reação de (5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano ( <b>5j</b> ) com HTIB de 0 °C a t.a. ....	112
3.2.2.5	Reação de (5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-1-vinilnaftalen-1-ilóxi)trimetilsilano ( <b>5j</b> ) com HTIB de 0 a 50 °C.....	113
3.2.2.6	Reação de 1-tosil-4-((trimetilsilil)oxi)-4-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolina ( <b>5k</b> ) com HTIB de 0 a 50 °C.....	114
3.2.2.7	Reação de 4-metileno-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofurano ( <b>19o</b> ) com HTIB .....	115
3.2.2.8	Reação de 4-metileno-1-tosil-4,5,6,7-tetra-hidro-1 <i>H</i> -indol ( <b>19p</b> ) com HTIB. Procedimento geral para a expansão dos benzo-metilenos.....	115
3.2.2.9	Reação de 4-metileno-cromano ( <b>19q</b> ) com HTIB usando MeOH anidro .....	116
3.2.2.10	Reação de 4-metileno-cromano ( <b>19q</b> ) com HTIB usando MeOH 95%.....	117
3.2.2.11	Reação de 5-metileno-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[ <i>b</i> ]oxepina ( <b>19l</b> ) com HTIB .....	117
<b>3.3</b>	<b>Estudos visando à oxidação de octalinas e metileno-ciclo-hexanos .....</b>	<b>119</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Preparação dos substratos.....</b>	<b>119</b>
3.3.1.1	Preparação da 2-metil-ciclo-hex-2-enona ( <b>49</b> ) .....	119
3.3.1.2	Preparação da (4a,8a)-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2 <i>H</i> )-ona ( <b>50e</b> ) .... .....	120
3.3.1.3	Preparação da 3a,4,7,7a-tetra-hidro-isobenzofuran-1,3-diona ( <b>54</b> ) .....	120
3.3.1.4	Preparação da (4a,8a)-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2 <i>H</i> )-ona ( <b>50e</b> ) pela geração de 1,3-butadieno in situ .....	121
3.3.1.5	Preparação da (4a,8a)-octa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2 <i>H</i> )-ona ( <b>51e</b> ) .....	122
3.3.1.6	Preparação do 1,2,3,4-tetra-hidro-1-metilenonaftaleno ( <b>56</b> ) .....	122

3.3.1.7	Preparação do (4a,8a)-deca-hidro-8a-metil-1-metil-naftaleno ( <b>51e</b> ).....	123
3.3.1.8	Preparação da (4a,8a)-6,8a-dimetil-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-naftalen-1(2H)-ona ( <b>50f</b> ) .....	124
3.3.1.9	Preparação do (4a,8a)-4a,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-naftaleno ( <b>53f</b> )....	124
<b>4.</b>	<b>Espectros de RMN.....</b>	<b>127</b>
<b>5.</b>	<b>Referências.....</b>	<b>217</b>
	<b>SÚMULA CURRICULAR .....</b>	<b>225</b>



***1. Reações de expansão de anel promovidas por  
iodo(III)***

---



## 1.1 Introdução

Sistemas cíclicos de 7-8 membros fundidos a anéis aromáticos estão presentes em diversos produtos naturais e muitos deles possuem atividades biológicas ou citotóxicas<sup>1,2</sup>. Isso motiva a síntese e pesquisa de suas propriedades, bem como a de estruturas planejadas correlatas. Como exemplo, podemos citar os seguintes compostos (**Figura 1**):

- KGP18, KGP156 e (-)-colchicina – KGP18 e KGP156 mostraram forte inibição da polimerização da tubulina e potente atividade citotóxica contra certas linhagens de células tumorais de câncer (vide valores de  $IC_{50}$  e  $MeanLogGI_{50}$ <sup>\*3,4</sup> na **Figura 1**).<sup>5</sup> A inibição da tubulina interfere na formação das células endoteliais dos tumores, causando-lhes a privação de nutrientes e de oxigênio.<sup>5</sup> Um composto usado como modelo na inibição da tubulina é a (-)-colchicina, isolado da planta *Colchicum autumnale* L., usada milenarmente para o tratamento de gota.<sup>6,7</sup> Seu uso como quimioterápico, entretanto, não foi possível devido à sua alta toxicidade.<sup>6</sup>
- Cortistatinas A e J e análogos **1a-c** – As cortistatinas são alcaloides isolados da esponja *Corticium simplex*. Estudos de atividade biológica com membros dessa família apontaram as cortistatinas A e J e os análogos **1a** e **1b** como inibidores de células relacionadas à formação de vasos sanguíneos.<sup>8-10</sup> Tal processo é fundamental não apenas para o crescimento e reparo do corpo, como também para a transição de tumores do estado dormente para o maligno.<sup>10</sup> Quanto ao análogo **1c**, ele inibe a proteína Tat, responsável pela replicação do vírus HIV.<sup>11</sup>
- Hexa-hidro-ciclo-octa[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinas **2a-e** – Baixas concentrações de tais compostos demonstraram potente atividade anticâncer frente a 60 linhagens de células humanas tumorais quando comparados à dexorubicina ( $Meanlog_{10}GI_{50} =$

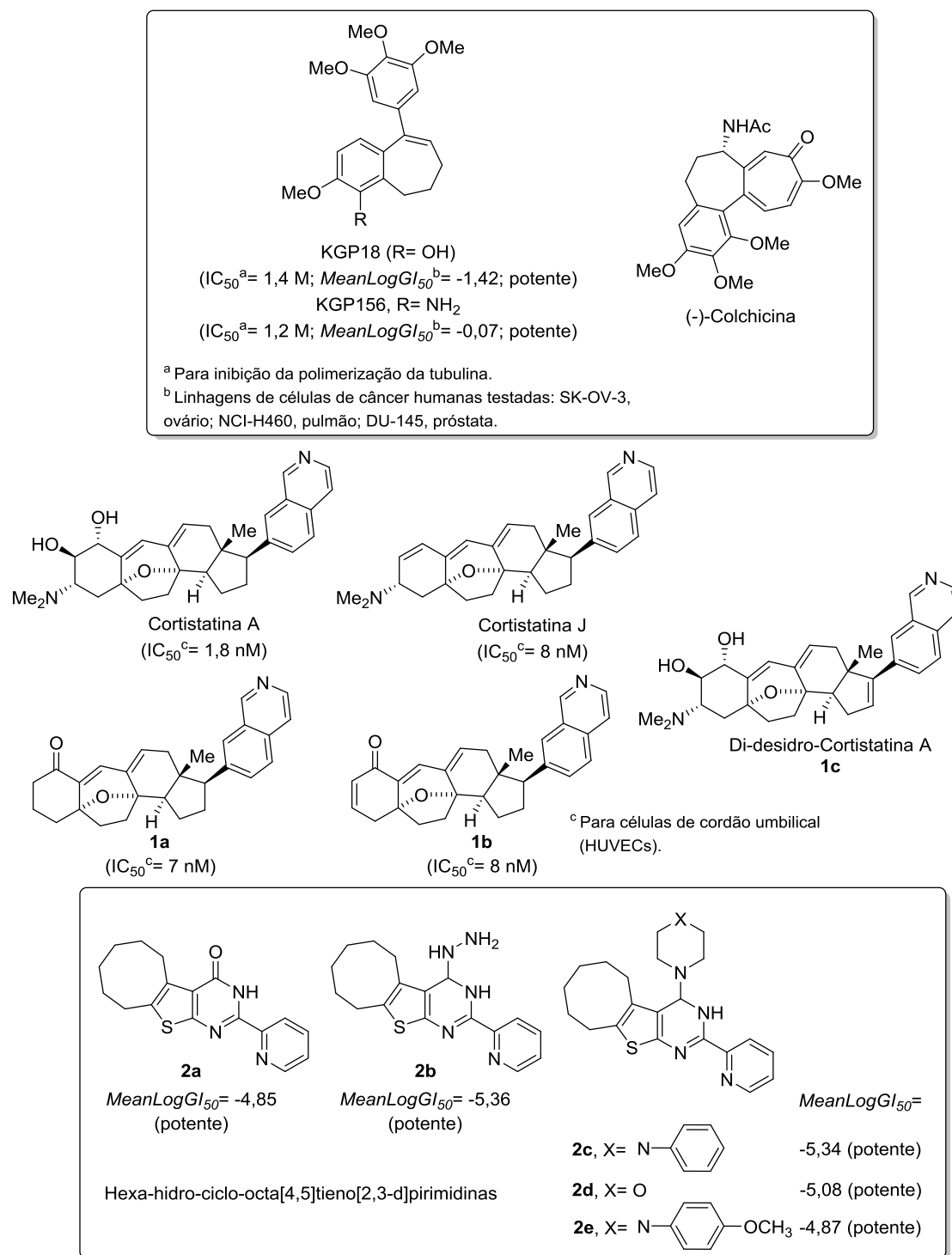
---

\* -  $IC_{50}$ : máxima concentração da droga que causa 50% de inibição da atividade biológica das células testadas.

-  $GI_{50}$ : concentração que causa 50% de inibição da proliferação das células testadas.

-  $MeanLogGI_{50}$ : é a média aritmética dos valores de logaritmo dos  $GI_{50}$  medidos. Segundo o NCI, a atividade biológica de um composto é classificada como:  $MeanLogGI_{50} > 1,5$  = inativo;  $1,1 < MeanLogGI_{50} < 1,5$  = atividade fraca;  $0 < MeanLogGI_{50} < 1,1$  = atividade moderada;  $MeanLogGI_{50} < 0$  = atividade potente

-6,85). As linhagens de células representaram leucemia, melanoma e câncer de pulmão, colo, sistema nervoso central, ovário, rim, próstata e mama.<sup>12</sup>



**Figura 1.** Exemplos de estruturas com anéis de 7 e 8 membros fundidos a anéis aromáticos que apresentam atividades biológicas ou citotóxicas



Há trabalhos mostrando que estruturas cíclicas exibem melhor afinidade receptor-ligante do que estruturas acíclicas. Isso porque uma molécula cíclica possui menos graus de liberdade, de modo que ao se ligar ao receptor, o composto cíclico perde pouca entropia conformacional.<sup>13</sup> Além disso, moléculas mais rígidas originam fármacos com maiores seletividade<sup>13,14</sup> e biodisponibilidade<sup>15</sup>.

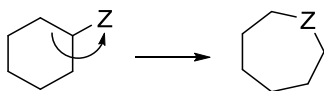
Ao observar os 200 fármacos mais vendidos dos Estados Unidos em 2012, encontra-se 4 medicamentos com anéis de 7 ou 8 membros<sup>16,17</sup>. Mesmo sabendo que outros fatores influenciam a viabilização de um fármaco, a existência de rotas sintéticas viáveis (eficientes, baratas, de fácil execução e que evitam o uso de compostos tóxicos) é crucial para a sua comercialização. Assim, pode-se inferir que a escassez de medicamentos com anéis médios é decorrente da dificuldade na preparação dessas estruturas.<sup>2</sup>

De fato, as metodologias sintéticas para anéis de 7 e 8 membros são menos abundantes que aquelas para os anéis de 5 e 6 membros<sup>18,19</sup>. Abordagens como a ciclização geralmente são problemáticas devido às questões entrópicas desfavoráveis, relacionadas à frequência de encontro dos centros reativos e à perda de graus de liberdade.<sup>20</sup> Ademais, o desenvolvimento de interações transanulares torna as reações intermoleculares mais prováveis que a ciclização.<sup>19</sup>

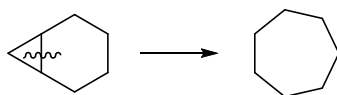
Nesse sentido, as reações de expansão de anel podem ser uma alternativa às metodologias de ciclização, uma vez que os átomos que participam da reação estão adequadamente próximos, contornando os problemas entrópicos.

Existem três abordagens principais de expansão de anel, a saber<sup>21</sup>:

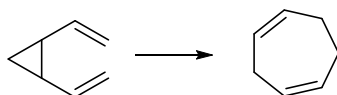
- 1) Incorporação de um grupo exocíclico por migração ou rearranjo.



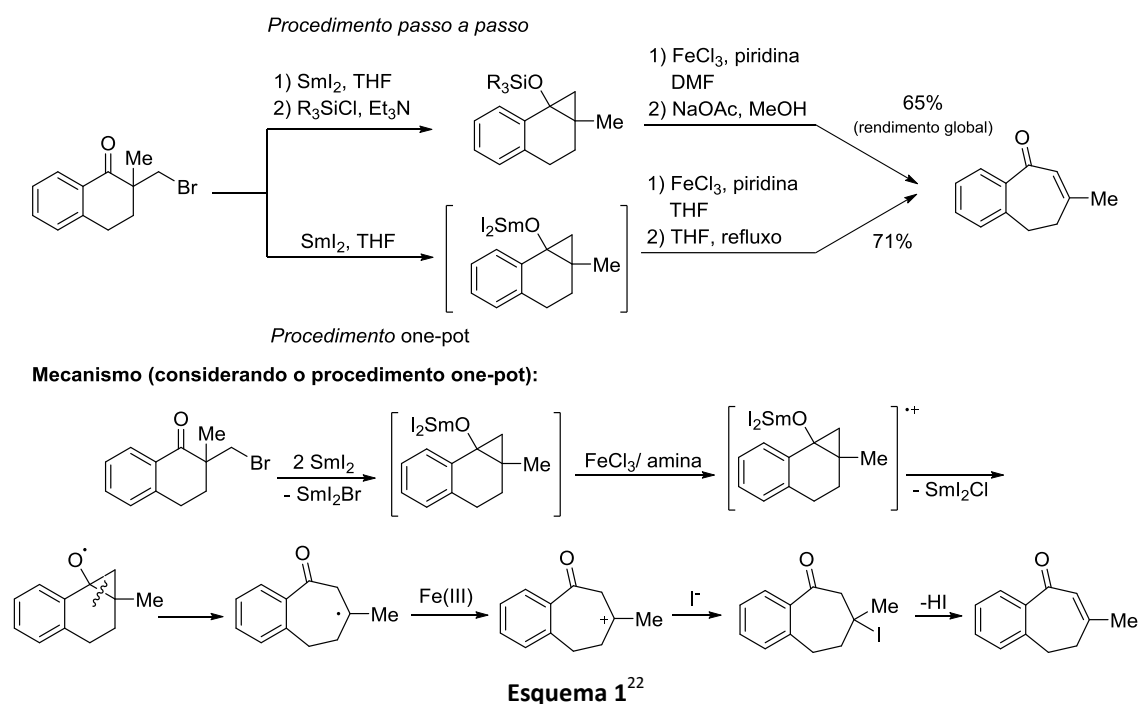
- 2) Heterólise ou homólise de anéis tensionados (de 3 ou 4 membros) fundidos a anéis maiores.



## 3) Reações eletrocíclicas

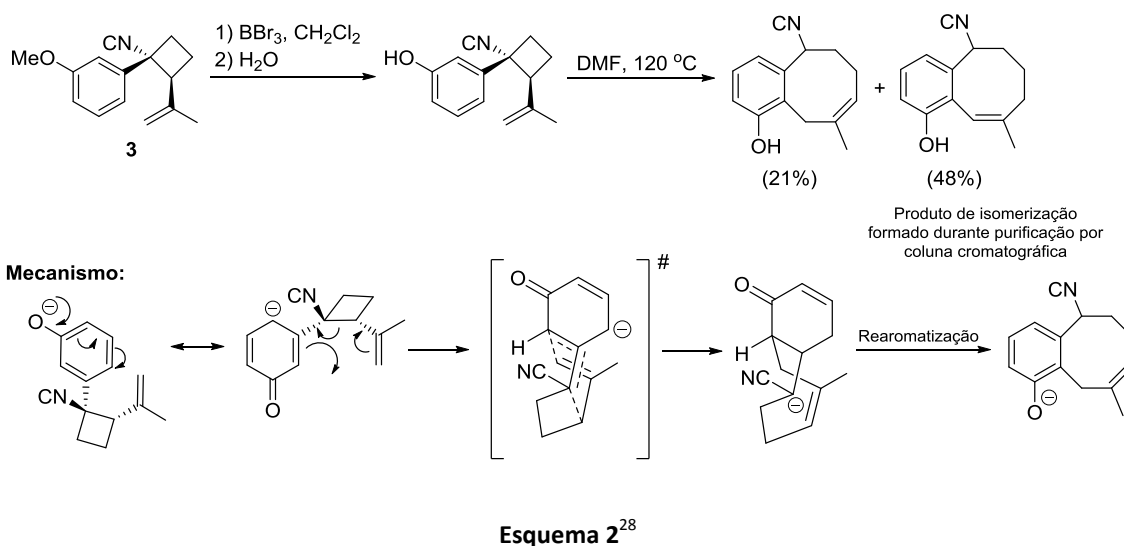


Relacionada à segunda abordagem, Hasegawa e colaboradores têm estudado a obtenção de anéis de sete membros fundidos a sistemas aromáticos por uma sequência de ciclização e expansão de anel envolvendo derivados de ciclo-propanol (**Esquema 1**)<sup>22,23</sup>. Inicialmente os pesquisadores utilizaram Ce(IV) para promover a transferência oxidativa de elétron que leva ao produto de expansão, mas posteriormente outros oxidantes foram testados, como FeCl<sub>3</sub><sup>22,24</sup>, (*p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>NSbCl<sub>6</sub><sup>25,26</sup>, (*p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)NClO<sub>4</sub><sup>26</sup>, dentre outros<sup>22,23,27</sup>. Em geral, os produtos de expansão foram obtidos em rendimentos de moderado a bons. Protocolos *one-pot* dessa sequência de reações também foram testados, fornecendo na maioria dos casos rendimentos comparáveis ou maiores que o procedimento passo a passo.<sup>22,24</sup>



Um método de preparação de anéis de oito membros fundidos a sistemas aromáticos foi descrito recentemente por Ávila-Zárraga e colaboradores (**Esquema 2**).<sup>28</sup> Até então, havia apenas dois relatos de rearranjos de *Cope* aromáticos, porque

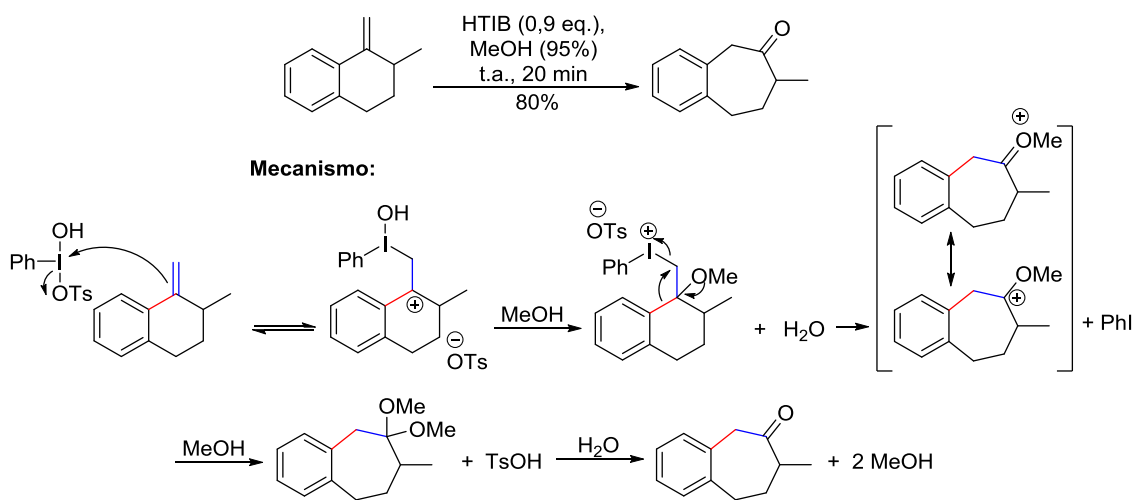
tais reações são de difícil execução se uma das ligações C=C do sistema 1,5-hexadieno for parte de um anel aromático. Sabendo que a inserção de um ciclo-propano ou ciclo-butano nas posições 3 e 4 da porção 1,5-hexadieno (rearranjos 1,2-dietenil-ciclo-butano) bem como a incorporação de um átomo de oxigênio no dieno (rearranjo *Cope*) favorecem os rearranjos de *Cope*, os autores tentaram o rearranjo de *Cope* de **3**. Nas tentativas iniciais, o grupo metóxi do substrato evitou a ocorrência da reação (é necessário um oxianion para facilitar o rearranjo). Assim, o substrato foi desprotegido e realizou-se a expansão em uma etapa subsequente. Os melhores rendimentos obtidos foram sob aquecimento de 120 °C e usando DMF como solvente.<sup>28</sup>



Outra forma de realizar reações de expansão de anel é pelo rearranjo oxidativo promovido por sais metálicos (como os de Pd(II)<sup>29</sup>, Tl(III)<sup>30,31</sup> e Hg(II)<sup>32</sup>). Porém, devido a questões ambientais, financeiras e de toxicidade, têm-se evitado o uso desses metais pesados. Nesse sentido, os reagentes de iodo hipervalente merecem destaque, pois apresentam baixa toxicidade, são estáveis, de fácil acesso e podem substituir os compostos metálicos em uma série de transformações, com excelentes rendimentos e seletividades (régio-, diastereo- e enantiosseletividade)<sup>33-42</sup>.

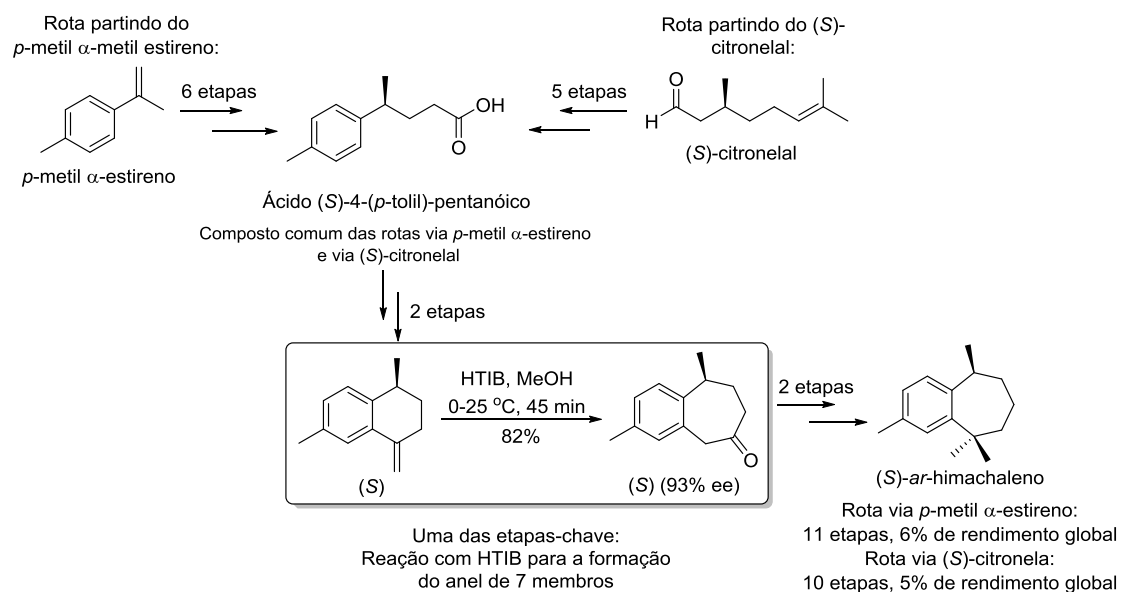
Os trabalhos de Koser e Justik<sup>43,44</sup> na aplicação de quantidades estequiométricas do reagente de iodo(III) hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno (PhI(OTs)OH, HTIB) para a preparação de cetonas homobenzílicas (**Esquema 3**) permitiram a substituição do Tl(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> para tal fim<sup>45,46</sup>. A reação é realizada a temperatura ambiente,

sem metal, utilizando como solvente metanol e resulta nas cetonas em bons rendimentos. O mecanismo proposto é apresentado no **Esquema 3**.

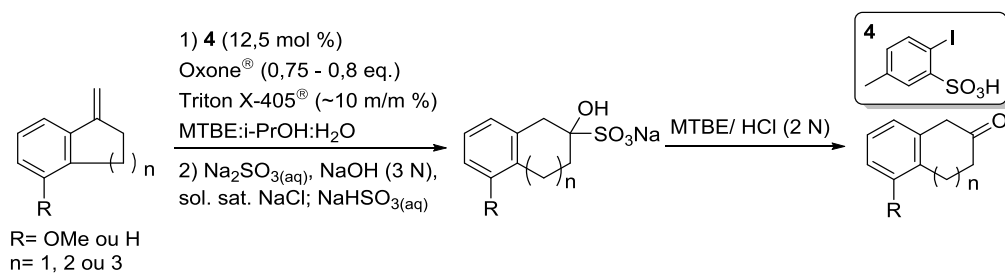


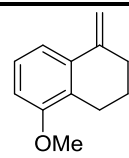
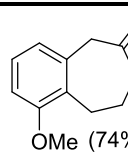
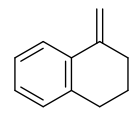
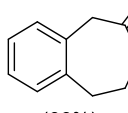
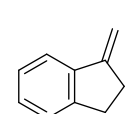
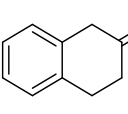
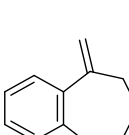
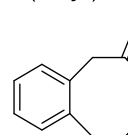
**Esquema 3**<sup>44</sup>

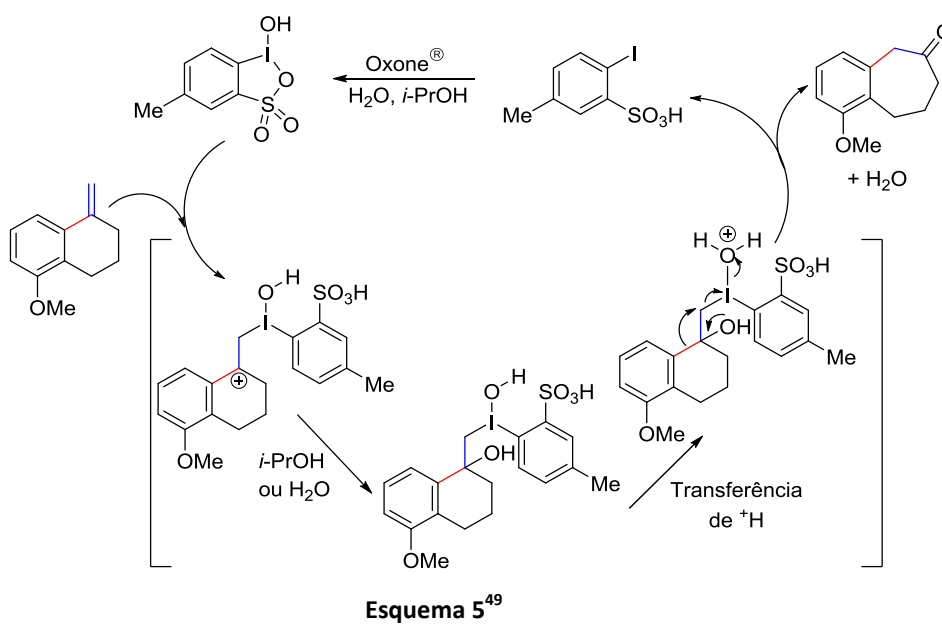
Um exemplo recente da aplicação dessa metodologia desenvolvida por Koser e Justik é em uma das etapas chave da síntese enantiosseletiva de ambos os isômeros do *ar*-himachaleno. O (*R*)-*ar*-himachaleno é um dos componentes do feromônio do besouro das espécies *Aphthona flava* e *Phyllotreta cruciferae*, tendo aplicação potencial no controle de insetos com importância econômica. O **Esquema 4** mostra simplificada a síntese do isômero (*S*), mas as mesmas rotas (partindo do (*R*)-citronelal e do *p*-metil  $\alpha$ -metil estireno com o indutor de quiralidade apropriado) foram aplicadas para a preparação do enantiômero (*R*). Obteve-se rendimentos gerais similares para a síntese de ambos enantiômeros.<sup>47</sup>

Esquema 4<sup>47,48</sup>

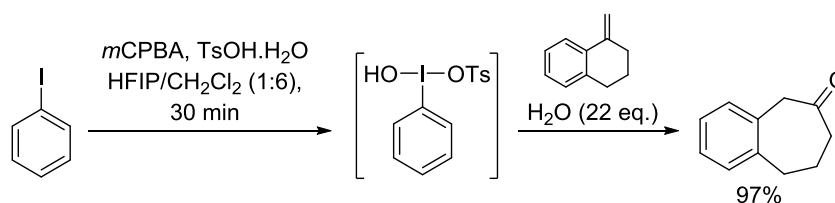
Visando a preparação catalítica de cetonas homobenzílicas, Purohit e colaboradores publicaram recentemente uma metodologia na qual empregam ácido areno(iodo)sulfônico (**4**) como pré-catalisador e Oxone<sup>®</sup> como oxidante no rearranjo de olefinas<sup>49</sup> (**Tabela 1**). Para olefinas cíclicas, a metodologia desenvolvida aplica-se à formação de anéis de 7 membros, partindo de substratos com um anel de 6 membros (entradas 1 e 2). O uso de olefinas com 5 e 7 membros leva aos produtos de expansão em quantidades de traço (entradas 3 e 4). Além disso, o rearranjo oxidativo 1,2 pode acontecer tanto por iodo(III) quanto por iodo(V) gerados *in situ* pelo Oxone<sup>®</sup>. O mecanismo da reação é mostrado no **Esquema 5**. Na primeira etapa, o iodo hipervalente se adiciona ao alqueno. O carbocátion benzílico formado é capturado pelo álcool isopropílico ou pela água. Após uma protonação, ocorre uma migração 1,2 da fenila, auxiliada pelo oxocarbenium sob condições ácidas, regenerando o pré-catalisador e formando a cetona.

**Tabela 1.** Preparação de cetonas cíclicas homobenzílicas utilizando ácido areno(iodo)sulfônico e Oxone<sup>®49</sup>

Entrada	Substrato	Produto (Rendimento Isolado, 2 passos)
1		 OMe (74%)
2		 (66%)
3		 (Traço)
4		 (Traço)



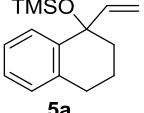
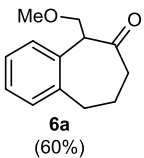
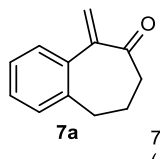
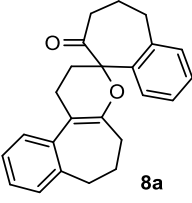
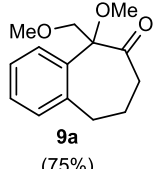
Outra abordagem interessante para o rearranjo de olefinas cíclicas é pela geração *in situ* do reagente de iodo(III) HTIB, descrita por nosso grupo<sup>50</sup> (**Esquema 6**). Nessa reação, a fonte de iodo hipervalente é preparada utilizando-se reagentes químicos baratos, estáveis e facilmente disponíveis e os rendimentos foram comparáveis àqueles obtidos com o reagente comercial.



**Esquema 6**<sup>50</sup>

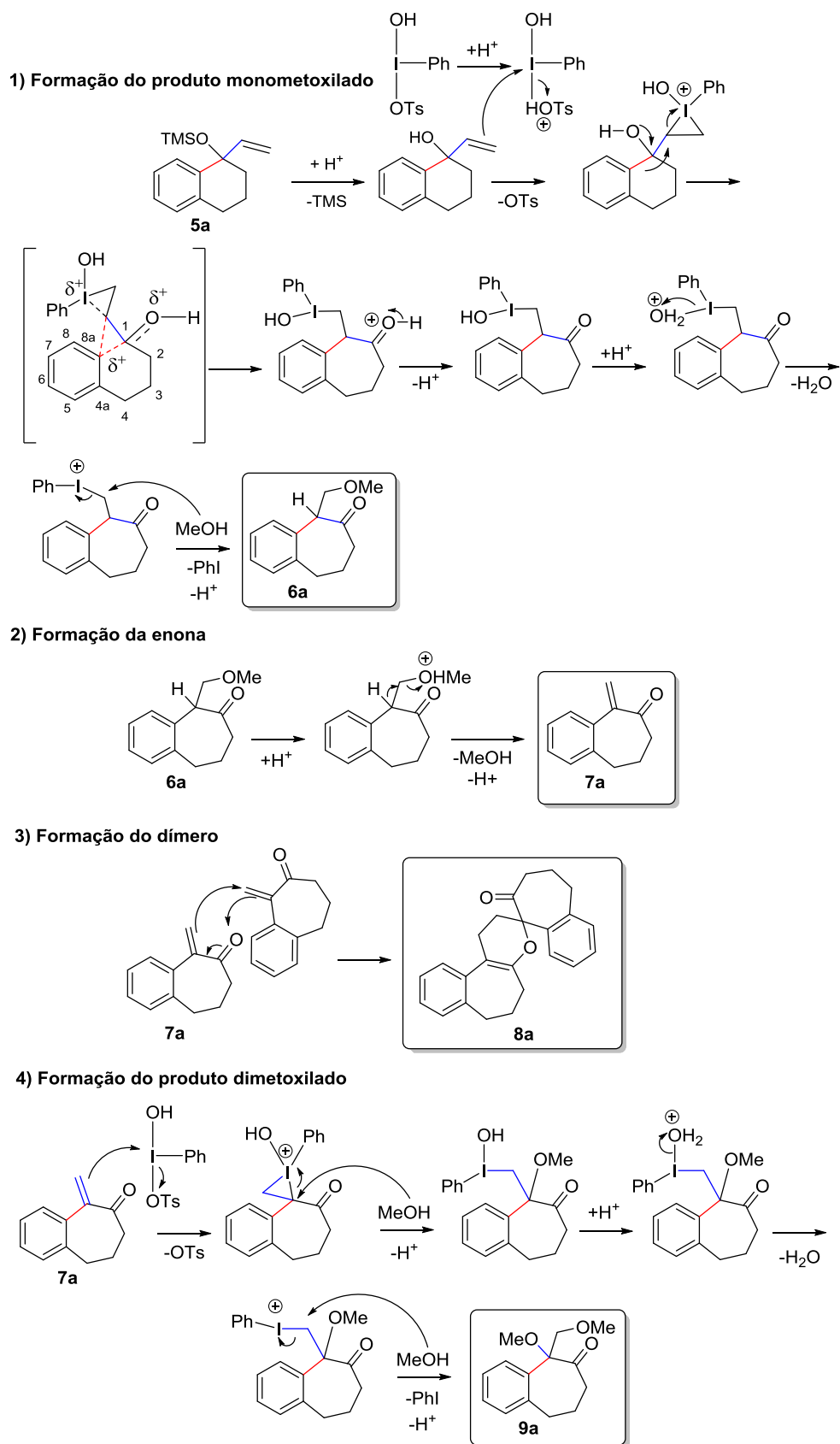
Nosso grupo também investigou a construção de anéis de sete e oito membros fundidos a sistemas aromáticos partindo de derivados de 1-vinil-ciclo-alcanóis<sup>51</sup>. Nesse trabalho, estudou-se a reação do substrato **5a** com HTIB em diversas condições, permitindo-se assim verificar a formação de diferentes produtos pela mudança das condições reacionais, o que torna o método bastante versátil (**Tabela 2**). Utilizando HTIB em quantidade estequiométrica, obteve-se o produto de expansão **6a** (entrada 1). Aumentando a temperatura, observou-se a formação da enona **7a**, juntamente com o dímero **8a** (entrada 2). Ao manter a mistura em repouso por 2 semanas, observou-se a conversão de **7a** no dímero (entrada 3) por uma hetero-Diels-Alder espontânea, já descrita na literatura<sup>52,53</sup>. Por fim, o uso de excesso de oxidante conduziu ao composto **9a** em 75% de rendimento (entrada 4).

**Tabela 2.** Reações do substrato **5a** com HTIB em diferentes condições<sup>51</sup>

Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento Isolado)
1		HTIB (1,0 eq.) APTS (20 mol %), MeOH, -72 °C a t.a., 2 h	 <b>6a</b> (60%)
2	<b>5a</b>	HTIB (1,0 eq.), MeOH -72 a 30 °C, 2,5 h	 <b>7a</b> + <b>8a</b> 72% (4:1)
3	<b>5a</b>	1) HTIB (1,0 eq.), MeOH -72 a 30 °C, 2,5 h; 2) 2 semanas	 <b>8a</b> (55%)
4	<b>5a</b>	HTIB (2,5 eq.), MeOH t.a., 2 h	 <b>9a</b> (75%)

Um mecanismo geral proposto para a formação dos diferentes produtos de expansão é apresentado no **Esquema 7**<sup>51,54</sup>. Em uma primeira etapa ocorre a desproteção do substrato com a formação do álcool alílico. A porção olefínica do álcool sofre um ataque eletrofílico do iodo(III), formando um íon iodônio. O intermediário iodônio sofre um rearranjo oxidativo, no qual o carbono migrante **8a** atua como nucleófilo na abertura do anel de três membros e a hidroxila doa um par de elétrons para a formação de uma cetona protonada. Após uma sequência de desprotonação e protonação, o ligante OH do iodo é eliminado na forma de H<sub>2</sub>O e uma solvólise, tendo como grupo abandonador o iodo-benzeno, leva à formação do composto monometoxilado **6a**. A forma protonada desse composto pode sofrer uma eliminação, gerando a enona **7a**. A enona reage com o HTIB e o iodônio formado sofre o ataque nucleofílico do solvente. Após a eliminação do OH como H<sub>2</sub>O e uma solvólise, forma-se o composto dimetoxilado **9a**.

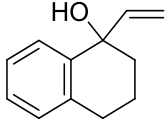
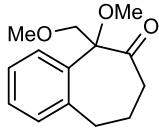
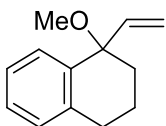
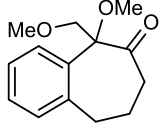




Esquema 7<sup>51,54</sup>

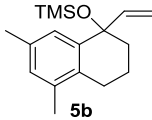
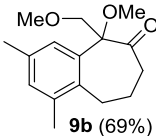
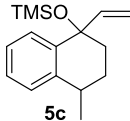
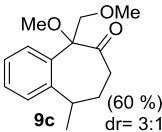
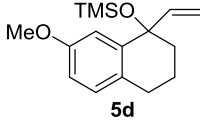
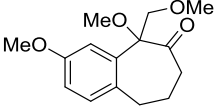
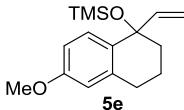
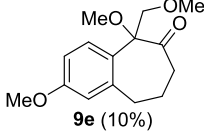
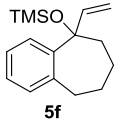
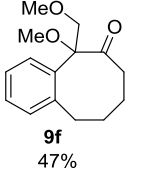
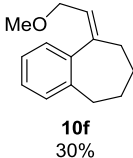
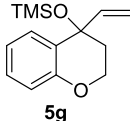
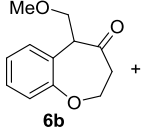
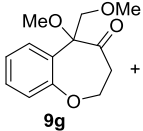
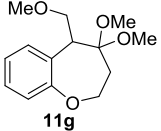
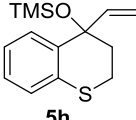
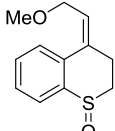
A necessidade do uso de silil éteres foi testada (**Tabela 3**), verificando-se que a presença do TMS não é essencial, apesar de resultar em rendimentos levemente superiores (75%, para a entrada 4 da **Tabela 2**, e 65-67%, para as entradas 1 e 2 da **Tabela 3**).

**Tabela 3.** Reação de substratos não sililados com HTIB<sup>51</sup>

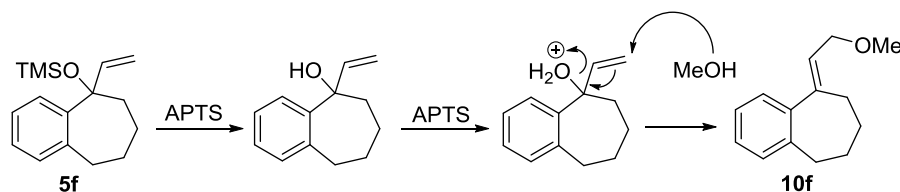
Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento Isolado)
1		HTIB (2,5 eq.), MeOH t.a., 2 h	 (67%) <b>9a</b>
2		HTIB (2,5 eq.), MeOH t.a., 2 h	 (65%) <b>9a</b>

O escopo da reação foi ampliado para outros substratos (**Tabela 4**), incluindo compostos heterocíclicos e um anel de 7 membros. No caso do composto **5e**, o grupo metóxi em *para* ao carbono migrante surpreendentemente resultou no produto de expansão **9e** em baixo rendimento (entrada 4, 10%). Observou-se que o tratamento de **5e** com HTIB em uma mistura de AcOEt/MeOH melhorava o rendimento dessa reação, fornecendo **9e** em 67% (entrada 5), possivelmente por aumentar a solubilidade do substrato.

**Tabela 4.** Reação de diferentes substratos com HTIB<sup>51</sup>

Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento Isolado)
1		HTIB (2,5 eq.) APTS (20 mol%), MeOH, -72 °C - t.a., 2 h	 <b>9b</b> (69%)
2		HTIB (2,5 eq.) MeOH, t.a., 2 h	 <b>9c</b> (60 %) dr= 3:1
3		HTIB (2,5 eq.) MeOH, t.a., 2 h	 <b>9d</b> (66%)
4		HTIB (2,5 eq.) MeOH, t.a., 2 h	 <b>9e</b> (10%)
5	<b>5e</b>	HTIB (2,5 eq.), APTS (20 mol%) AcOEt/MeOH (2:1), -72 °C-t.a., 2 h	<b>9e</b> (67%)
6		HTIB (2,5 eq.) MeOH, t.a., 2 h	 <b>9f</b> 47% +  <b>10f</b> 30%
7		HTIB (2,5 eq.) MeOH, t.a., 2 h	 <b>6b</b> +  <b>9g</b> +  <b>11g</b> 5:4:6 (72-88%) Proporção determinada por RMN
8		HTIB (1,0 eq.) APTS (20 mol%) MeOH, t.a., 2 h	 <b>10h</b> (75%)

A reação com o substrato de 7 membros **5f** resultou no produto de expansão esperado **9f** em 47% e no metóxi-alceno **10f**, formado em 30% de rendimento através de uma  $S_N2'$  catalisada por ácido (**Esquema 8**).

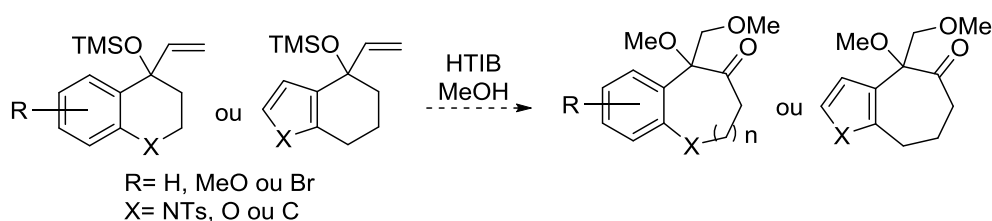
Esquema 8<sup>51</sup>

Com relação aos compostos heterocíclicos, o tratamento do composto oxigenado **5g** resultou na mistura dos produtos **6g**, **9g** e **11g**. No caso do tio composto **5h**, o HTIB oxidou o sulfeto a sulfóxido, uma reação conhecida na literatura para esse reagente de iodo(III)<sup>55</sup>. O sulfóxido desfavorece a reação de expansão de anel, fazendo com que uma  $S_N2'$  seja o caminho preferencial (mostrada no **Esquema 8**). O uso de excesso de HTIB causou a formação de uma mistura complexa.

## 1.2 Objetivos

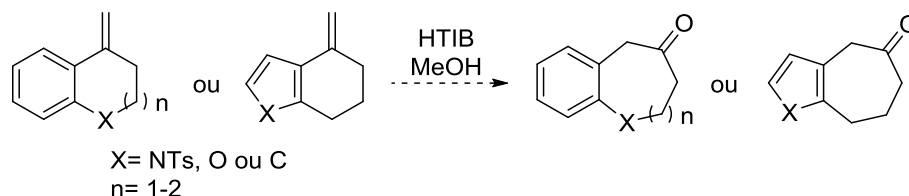
Tendo em vista a importância dos anéis médios fundidos a sistemas aromáticos e a necessidade de metodologias eficientes e que evitem o uso de compostos tóxicos para a sua preparação, essa primeira parte do projeto objetiva estudar reações de expansão de anel de compostos aromáticos promovidas pelo reagente de iodo(III) HTIB, com ênfase na obtenção de anéis de sete membros.

Em um primeiro momento, planejamos estudar reações de álcoois alílicos protegidos carbocíclicos e heterocíclicos com diferentes substituintes no anel aromático (**Esquema 9**), visando expandir o escopo da metodologia desenvolvida por nosso grupo de pesquisa<sup>51,54</sup> (**Tabela 4**).



Esquema 9

Considerando a importância dos compostos heterocíclicos com anéis médios para os sistemas biológicos, ampliamos a expansão de anel de  $\alpha$ -benzo-cicloalquenos desenvolvida por Koser e Justik<sup>44</sup> (**Esquema 3**) para substratos heterocíclicos, conforme ilustrado no **Esquema 10**.



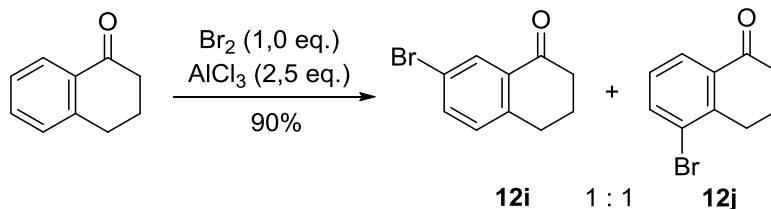
Esquema 10

## 1.3 Resultados e Discussão

### 1.3.1 Preparação e caracterização dos substratos

#### 1.3.1.1. Preparação dos materiais de partida

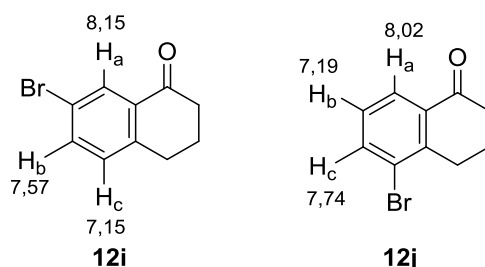
A preparação de **12i** e de **12j** foi realizada pela bromação da 1-tetralona catalisada pelo ácido de Lewis  $\text{AlCl}_3$ <sup>56</sup>, conforme ilustrado no **Esquema 11**. Apesar do protocolo<sup>56</sup> sugerir uma purificação dos produtos por destilação (a fim de remover resquícios do material de partida), observou-se que as frações que correspondiam à 5-bromo-1-tetralona (**12j**) estavam suficientemente puras para a realização da reação de Grignard. Por esse motivo, optou-se por usar o isômero **12j** para as reação de expansão de anel e nas etapas subsequentes. Posteriormente, o Dr. Kachi R. Kishore Kumar Reddy repetiu essa reação partindo de gramas do material de partida e cedeu uma quantidade adicional de **12j** para esse projeto.



**Esquema 11**

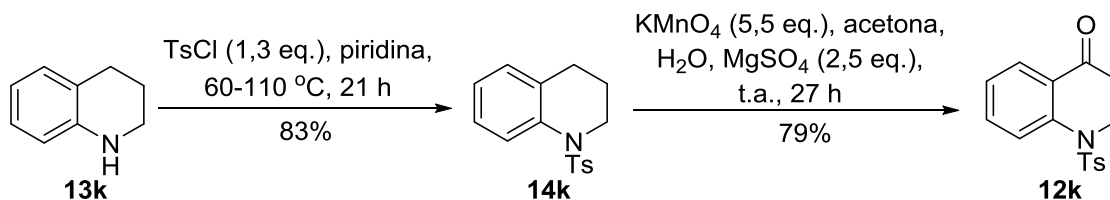
A proporção entre os isômeros obtidos é plausível com a estrutura do substrato e com o mecanismo da reação (uma  $S_EAr$ , substituição eletrofílica aromática). A 1-tetralona tem uma cetona na posição 1, que é um grupo retirador de elétrons e desativante da  $S_EAr$ , e uma alquila na posição 4, que é um grupo fracamente doador de elétrons. Dessa forma, o ataque do eletrófilo  $\text{Br}^+$  é direcionado para as posições *orto* e *para* ao grupo alquila (excetuando-se a posição *orto* ocupada pela cetona) que coincidem com as posições menos desativadas pela cetona, isto é, as posições *meta* a esse grupo. A possibilidade de ataque nas posições 5 e 7 da tetralona torna-se a mesma, dando assim uma razão de 1:1 entre os isômeros.

A diferenciação entre **12i** e **12j** é possível pela região aromática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . O produto **12i** apresenta sinais característicos em 7,15 (d,  $J= 8,2$  Hz, 1 H), 7,57 (dd,  $J= 2,2$  e 8,2 Hz, 1 H) e 8,15 ppm (d,  $J= 2,2$  Hz, 1 H) e o isômero **12j** apresenta sinais característicos em 7,19 (t,  $J= 7,9$  Hz, 1 H), 7,74 (dd,  $J= 1,3$  e 7,9 Hz, 1 H) e 8,02 ppm (dd,  $J= 1,2$  e 7,8 Hz, 1 H) (**Figura 2**). Sabemos que nos anéis aromáticos a constante de acoplamento entre hidrogênios em *para* é 0, entre hidrogênios em *meta* é  $\sim 2$  Hz e entre hidrogênios em *orto* é  $\sim 8$  Hz. Podemos assim determinar a posição de  $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_c$  nos anéis. Desse modo, em **12i**,  $\text{H}_a$  está em *meta* à  $\text{H}_b$  e em *para* a  $\text{H}_c$ , da mesma forma que, em **12j**,  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_c$  estão em *orto* a  $\text{H}_b$  e em *meta* entre si.



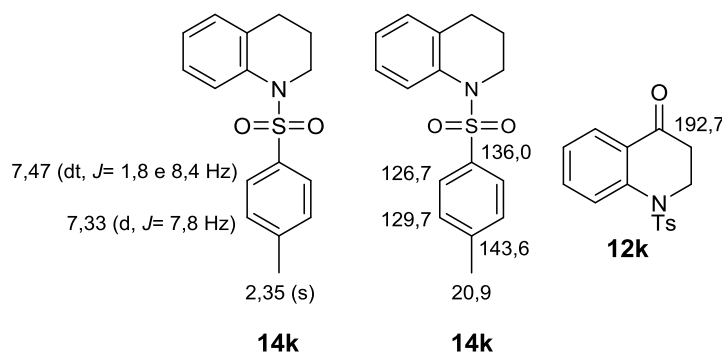
**Figura 2.** Principais sinais da 7-bromo-1-tetralona (**12i**) e da 5-bromo-1-tetralona (**12j**)

A quinolinona protegida **12k** (**Esquema 12**) foi preparada partindo da quinolina **13k**. Realizamos a proteção de **13k** utilizando cloreto de tosila em piridina anidra sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e aquecimento<sup>57</sup>. Após recristalização, obtivemos **14k** em ótimo rendimento. O composto **12k** foi então preparado por uma oxidação benzílica promovida por  $\text{KMnO}_4$  em acetona/ $\text{H}_2\text{O}$  e na presença de  $\text{MgSO}_4$ . As oxidações benzílicas geralmente apresentam tempos de reação elevados e um dos objetivos de realizá-las em fase heterogênea (acrescentando  $\text{MgSO}_4$  em acetona) é torná-las mais rápidas<sup>58</sup>.



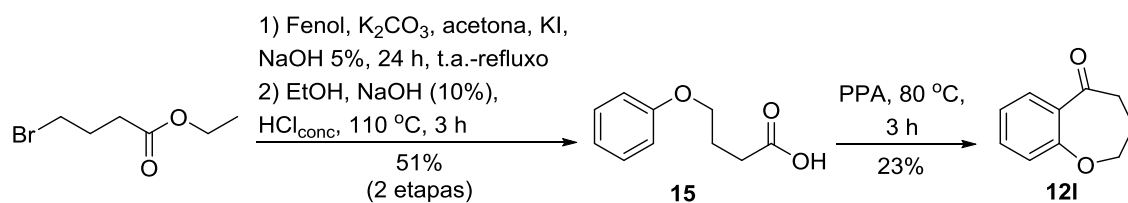
Esquema 12

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a formação do produto protegido **14k** é verificada pelo aparecimento do singlete intenso em 2,35 ppm, que corresponde aos hidrogênios da metila do grupo protetor. Além disso, também são observados sinais em 7,33 e 7,47 ppm, correspondentes aos hidrogênios do anel aromático da tosila. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , os sinais característicos do grupo protetor são o carbono em 20,9 ppm, da metila, os carbonos metínicos em 126,7 e 129,7 ppm e os carbonos quaternários em 136,0 e 143,6 ppm. Após a oxidação benzílica, a principal mudança espectral observada é o aparecimento do sinal do carbono da carbonila, em 192,7 ppm (**Figura 3**).

Figura 3. Principais sinais dos compostos **12k** e **14k**

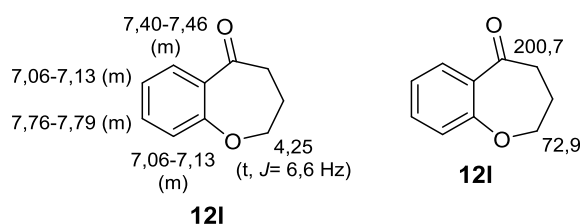
A obtenção da benzoxepinona **12l** é mostrada no **Esquema 13**. Preparou-se inicialmente o ácido 4-fenóxi-butírico **15** pela alquilação de fenol com etil-bromobutirato seguida de hidrólise com NaOH e finalização com solução ácida. O composto **15** foi ciclizado via catálise promovida pelo ácido polifosfórico (PPA), fornecendo o produto desejado em 23% de rendimento (esperado<sup>59</sup>: cerca de 30%).





Esquema 13

Na caracterização do composto **12I** por espectro de RMN-<sup>1</sup>H, todos os hidrogênios aromáticos aparecem como multipletos na região de 7,06-7,79 ppm. Além disso, observamos os hidrogênios metilênicos vizinhos ao oxigênio como um tripleto desprotegido, que apresenta deslocamento de 4,25 ppm. No espectro de carbono, o carbono da carbonila aparece em 200,7 ppm e o carbono metilênico vicinal ao oxigênio tem sinal de 72,9 ppm (**Figura 4**).

Figura 4. Atribuição dos principais sinais de **12I**.

### 1.3.1.2. Preparação dos álcoois alílicos protegidos

Os álcoois alílicos foram preparados pela reação de Grignard de brometo de vinil magnésio com os substratos indicados na **Tabela 5**, conforme adaptações de procedimentos disponíveis na literatura.<sup>51,54,60</sup> O brometo de vinil magnésio foi obtido comercialmente ou preparado<sup>61</sup>.

A fim de evitar decomposição, tentou-se proteger os álcoois logo após a sua obtenção e por isso apenas os álcoois **15m** e **15o** (entradas 1 e 5) foram caracterizados.

Em alguns casos os álcoois não foram isolados porque se protegeu o produto bruto da reação de Grignard, o que resultou em bons rendimentos (entradas 2 e 3).

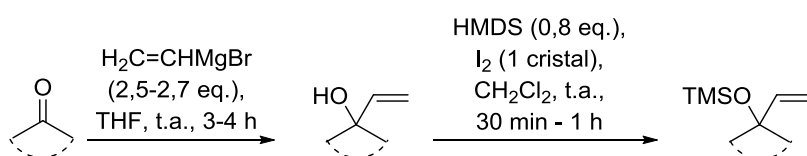
Os álcoois foram protegidos pelo procedimento de Karimi e Golshani<sup>62</sup>, usando HMDS (hexametildissilazana) em diclorometano com I<sub>2</sub> como catalisador. Anteriormente, nosso grupo havia tentado a proteção desse tipo de álcool usando HMDS e TMSCl (cloreto de trimetilsilano) em hexanos sob refluxo<sup>30</sup>, mas baixos rendimentos foram obtidos (11%)<sup>51,54</sup>.

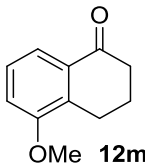
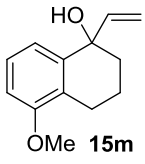

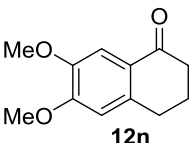
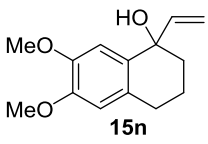
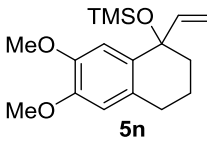
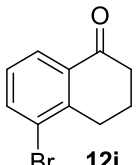
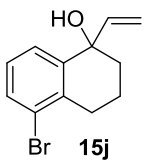
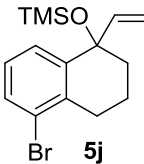
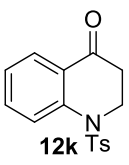
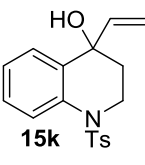
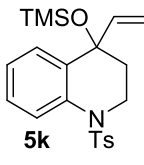
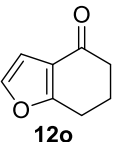
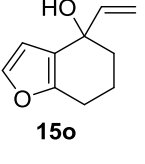
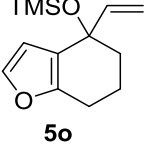
O protocolo de Karimi e Golshani é específico para álcoois terciários e, frente ao procedimento clássico, tem como vantagens o uso de condições mais amenas, o fato de ser rápido e de não gerar produtos de reações laterais, dispensando a purificação do produto bruto caso o material de partida esteja puro.

Para o produto bruto da reação de Grignard de **12n** (entrada 2), foi utilizado um procedimento modificado<sup>51,54</sup>, no qual a ordem de adição dos reagentes foi alterada para evitar a decomposição do material de partida. No procedimento tradicional, prepara-se uma solução do álcool com I<sub>2</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e, após 5 min de agitação dessa solução, acrescenta-se, gota a gota, uma solução de HMDS em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Para evitar reações laterais entre o iodo e o substrato, no procedimento modificado preparamos uma solução de iodo e HMDS em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e posteriormente gotejamos a mistura do álcool em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a tal solução.

O baixo rendimento da proteção de **15m** (entrada 1) provavelmente é decorrente da reação entre o iodo e o álcool, uma vez que pela análise de cromatografia de camada delgada (CCD) da reação foram observados outros produtos. A reação não foi repetida, porque gerou o éter de silício **5m** em quantidade suficiente para as reações com iodo(III).

Quanto à reação de Grignard com **12k** (entrada 4), o baixo rendimento foi decorrência da decomposição do álcool na etapa de purificação. O ideal nesse caso seria realizar a proteção do produto bruto diretamente após a reação. Apesar do baixo rendimento, a reação também não foi repetida porque forneceu **5k** em quantidades suficientes para os testes com iodo(III).

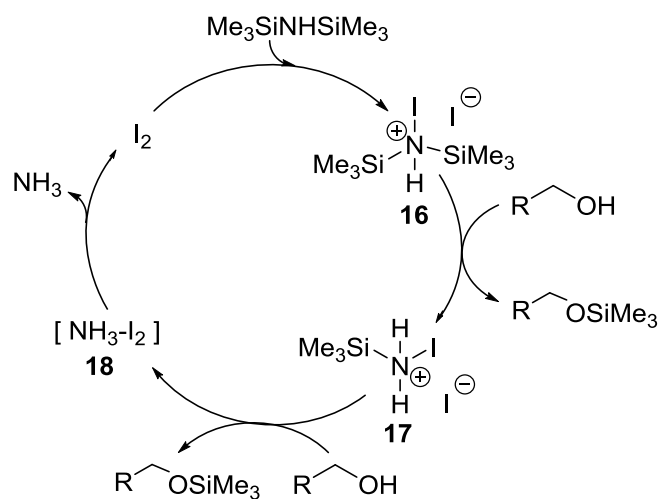
**Tabela 5.** Preparação dos álcoois alílicos protegidos com TMS

Entrada	Substrato	Álcool (Rendimento)	Éter de silício (Rendimento)
1	 <b>12m</b>	 <b>15m</b> (73%)	 <b>5m</b> (41%)
2	 <b>12n</b>	 <b>15n</b> (não caracterizado)	 <b>5n</b> (59%, 2 etapas)*
3	 <b>12j</b>	 <b>15j</b> (não caracterizado)	 <b>5j</b> (71%, 2 etapas)
4	 <b>12k</b> Ts	 <b>15k</b> Ts (25%)	 <b>5k</b> Ts (100%)
5	 <b>12o</b>	 <b>15o</b> (81%)	 <b>5o</b> (79%)

\*Proteção utilizando o procedimento modificado no qual o álcool é adicionado a uma solução de HMDS/I<sub>2</sub>.

O mecanismo proposto para a proteção com HMDS/I<sub>2</sub> é um ciclo catalítico (**Esquema 14**), no qual o iodo reage com o HMDS para formar o cátion **16** que, por sua vez, reage com o álcool alílico formando o intermediário **17**. Como **17** ainda possui um

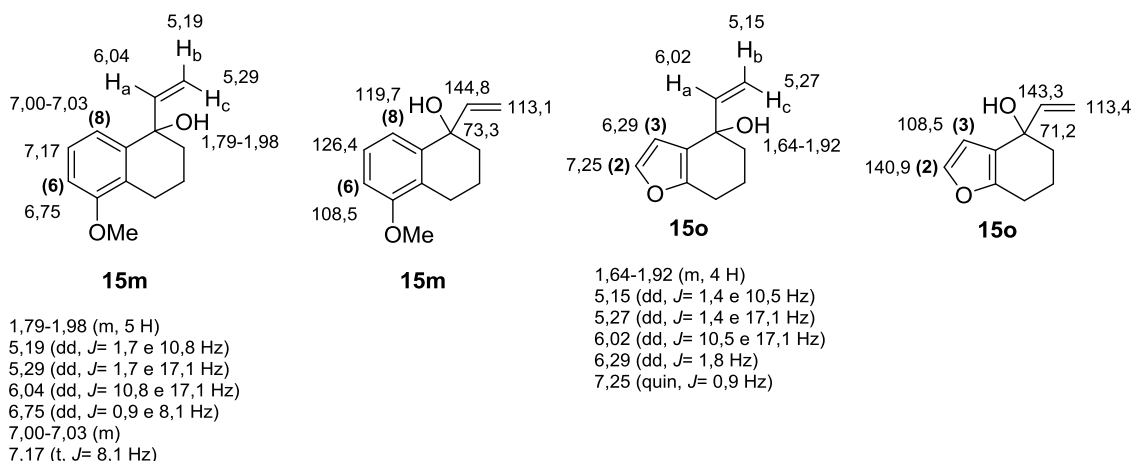
grupo TMS disponível, ele reage com uma segunda molécula de álcool, resultando então na espécie **18** que se decompõe em  $\text{NH}_3$  e  $\text{I}_2$ .



### 1.3.1.3. Caracterização dos álcoois alílicos e dos éteres de silício

Os éteres de silício **5j**, **5k** e **5m-o** e os álcoois alílicos **15m** e **15o** são inéditos e foram submetidos a todas as análises necessárias para a sua completa caracterização. Serão apresentados a seguir os sinais característicos observados em seus espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IV e EMAR.

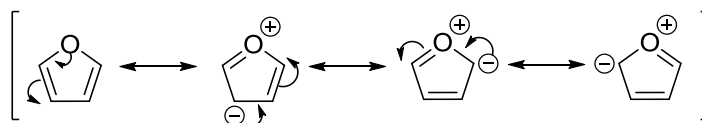
A **Figura 5** apresenta a atribuição dos sinais mais importantes dos álcoois **15m** e **15o** da **Tabela 5**. São característicos os duplos dubletos na faixa de 5,05-6,04 ppm, correspondentes aos hidrogênios vinílicos. Os hidrogênios  $H_a$ ,  $H_b$  e  $H_c$  são diferenciáveis por suas constantes de acoplamento. Os hidrogênios  $H_b$ , com deslocamentos em torno de 5,2 ppm, possuem constantes de acoplamento  $J_{ab}$  de 10 Hz (acoplamento *cis* de hidrogênios vicinais) e  $J_{bc}$  em torno de 1,5 Hz (acoplamento *cis* entre hidrogênios geminais). Já os hidrogênios  $H_a$  e  $H_c$ , com deslocamentos por volta de 6,0 ppm e 5,3 ppm, respectivamente, apresentam constantes de acoplamento  $J_{ac}$  de 17,1 Hz, que corresponde a um acoplamento vicinal *trans*.



**Figura 5.** Atribuição dos sinais característicos dos álcoois alílicos preparados

Os hidrogênios das hidroxilas aparecem juntamente com os hidrogênios metilênicos, na faixa de 1,64-1,92 ppm.

Os hidrogênios aromáticos situam-se na faixa de 6,29-7,25 ppm. Os hidrogênios das posições 3, 6 e 8 têm valores de deslocamento químico menores que os hidrogênios de um anel benzênico (7,26 ppm), o que pode ser explicado pelo efeito mesomérico doador de elétrons da metoxila de **15m** e do oxigênio no anel furânico de **15o**. Esses grupos aumentam a densidade eletrônica nessas posições, tornando os hidrogênios mais protegidos. Devido ao fato da densidade eletrônica no anel furânico ser maior que em um anel benzênico, o composto **15o** é classificado como  $\pi$ -excessivo (**Figura 6**).



**Figura 6.** Ressonância do furano, um sistema  $\pi$ -excessivo

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , a formação dos álcoois vinílicos é confirmada pelo sinal dos carbonos carbinólicos, na região de 73 ppm, e pelos sinais por volta de 144 e de 113 ppm, correspondentes aos carbonos interno e externo, respectivamente, da vinila. Os efeitos eletrônicos da metoxila e do oxigênio do anel furânico também são notados no espectro de carbono. No caso do composto heteroaromático **15o**, o carbono da posição 2 (140,9 ppm) está menos protegido que o carbono da posição 3

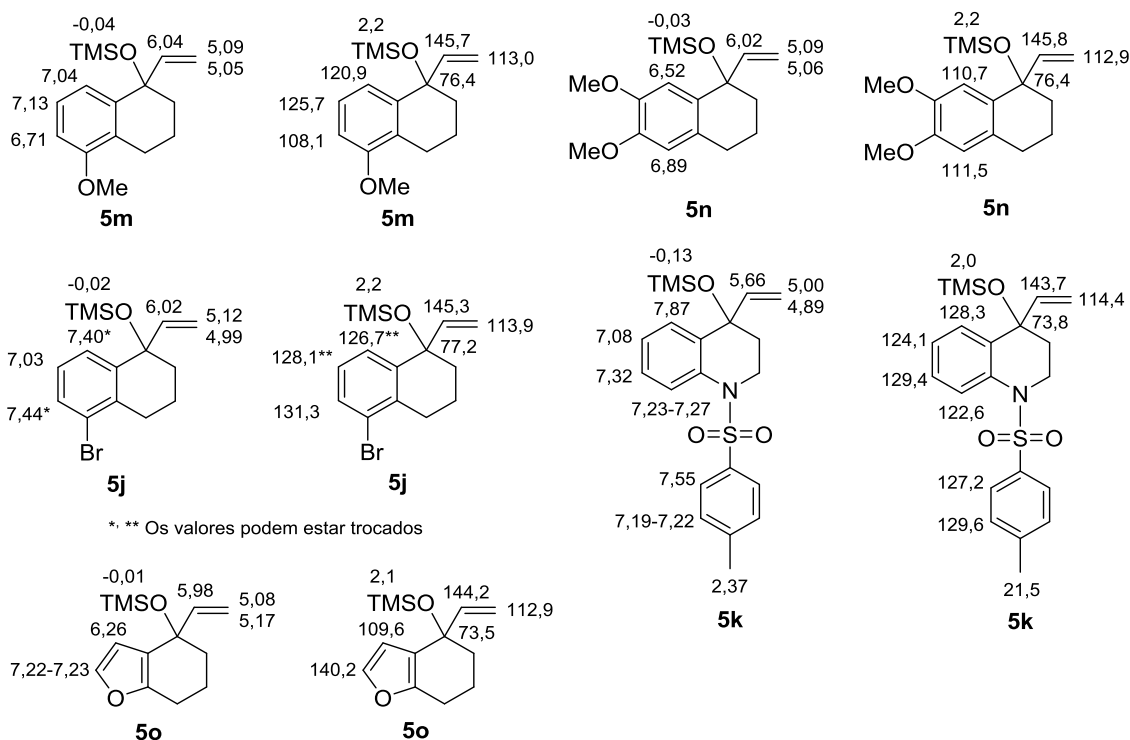
(108,5 ppm) e no caso de **15m**, os carbonos das posições 6 (108,5 ppm) e 8 (119,7 ppm) têm deslocamento químico notavelmente menor que os carbonos de um anel benzênico regular (128,7 ppm).

No espectro de IV a absorção característica dos álcoois é uma banda em torno de  $3400\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde à ligação O-H.

A massa molecular dos álcoois foi confirmada por EMAR. Os dados são descritos a seguir. O erro aceitável para essa análise pelo periódico *Journal of Organic Chemistry* (JOC) é de  $\pm 0,003\text{ m/z}$ .

- **15m**- Valor calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 227,1048. Encontrado: 227,1039;
- **15o**- Valor calculado para  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 187,0735. Encontrado: 187,0731.

Os éteres de silício (**Figura 7**) têm espectros muito semelhantes aos dos álcoois. Também são sinais característicos dos espectros de RMN- $^1\text{H}$  desses compostos os duplos dubletos na faixa de 4,99-6,04 ppm, correspondentes aos hidrogênios do grupo vinila, cujas constantes de acoplamento possuem valores similares às observadas nos álcoois. A inserção do grupo TMS é confirmada pelo aparecimento de sinais à direita do TMS do solvente (região negativa do espectro), cuja integral corresponde aos nove hidrogênios das metilas do grupo protetor. Além disso, não há a integração do sinal do OH na região dos hidrogênios metilênicos. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o grupo protetor gera um sinal em torno de 2 ppm.



**Figura 7.** Atribuição dos sinais característicos dos éteres de silício **5j**, **5k** e **5m-o**

Os sinais dos aromáticos do grupo protetor de **5k** foram atribuídos com base em compostos similares da literatura<sup>57,63</sup> e também com relação aos dados do espectro de HSQC de seu produto de expansão (**9k**), que serão discutidos posteriormente.

No espectro de IV dos éteres de silício não apresentaram a absorção em torno de 3400-3700  $\text{cm}^{-1}$  correspondente à ligação O-H, comprovando que os álcoois foram protegidos com TMS.

Os dados de EMAR, apresentados a seguir, estão coerentes com a massa molecular esperada para os éteres de silício. No EMAR do composto **5o** foi observado o cátion radical fragmentado com um hidrogênio, sem a porção etílica.

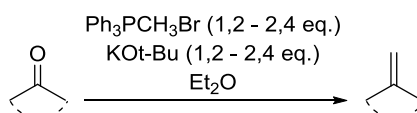
- **5m**- Valor calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si} + \text{Na}]^+$ : 299,1443. Encontrado: 299,1442;
- **5n**- Valor calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$ : 329,1549. Encontrado: 329,1552;
- **5k**- Valor calculado para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$ : 424,1379. Encontrado: 424,1376;
- **5o**- Valor calculado para  $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O} + \text{H}]^+$ : 147,0810. Encontrado: 147,0835.

O composto **5j** não é ionizável para EMAR. Por isso, sua estrutura foi confirmada por análise elementar de CHN e de Br. Os valores esperados eram: 55,38 (% C), 6,51 (% H), 0,00 (% N) e 24,56 (% Br). Obtivemos: 55,61 (% C); 6,55 (% H); 0,17 (% N) e 24,67 (% Br), valores que estão dentro da margem de erro de 0,4% sugerida pelo periódico JOC.

### 1.3.1.4. Preparação dos benzo-metilenos

Os benzo-metilenos foram preparados a partir das correspondentes cetonas via reação de Wittig, conforme modificações de procedimento disponível na literatura<sup>64</sup>. Os resultados são mostrados na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Preparação dos benzo-metilenos



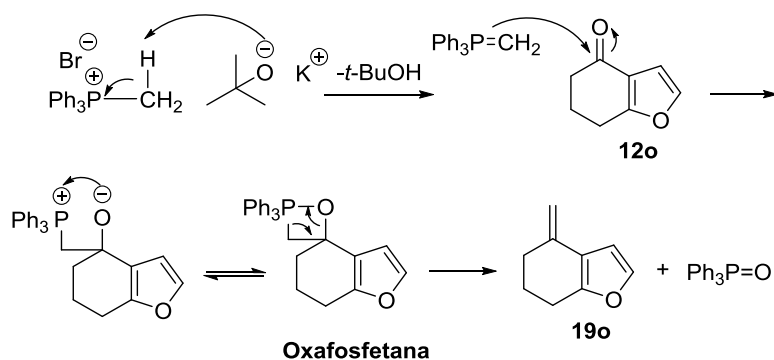
Entrada	Substrato	Tempo de reação	Benzo-metano (Rendimento)
1	 <b>12o</b>	26 h	 <b>19o</b> (75%)
2	 <b>12p</b>	49 h	 <b>19p</b> (76%)
3	 <b>12q</b>	17 h	 <b>19q</b> (12%)
4	 <b>12l</b>	20 h	 <b>19l</b> (97%)



Com exceção de **19q**, que é volátil, todos os demais benzo-metilenos foram obtidos em bom rendimento.

O ílideo de fósforo foi gerado pelo brometo de metiltrifenilfosfônio, um sal de fosfônio comercial, pela desprotonação do hidrogênio vizinho ao fósforo pelo *tert*-butóxido de potássio (**Esquema 15**). Esse próton é ácido porque o fósforo tem carga positiva, tornando a ligação P–H enfraquecida. O ílideo de fósforo foi utilizado logo após a sua geração.

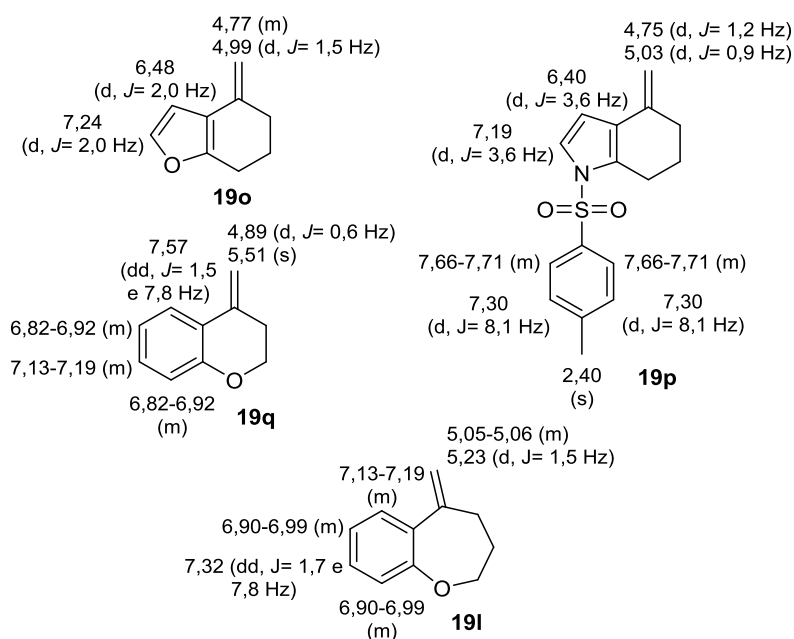
O mecanismo da reação é exemplificado com o composto **12o** (**Esquema 15**). Inicialmente ocorre o ataque nucleofílico do carbono do ílideo ao carbono carbonílico da cetona. Esse ataque leva à formação da oxafosfetana, um intermediário com muita tensão de anel e que se decompõe formando o alqueno e o óxido de trifenilfosfina. A formação desse óxido, juntamente com o alívio de tensão da oxafosfetana, é uma das forças motrizes da reação porque gera uma ligação dupla muito forte entre o oxigênio e o fósforo.



Esquema 15

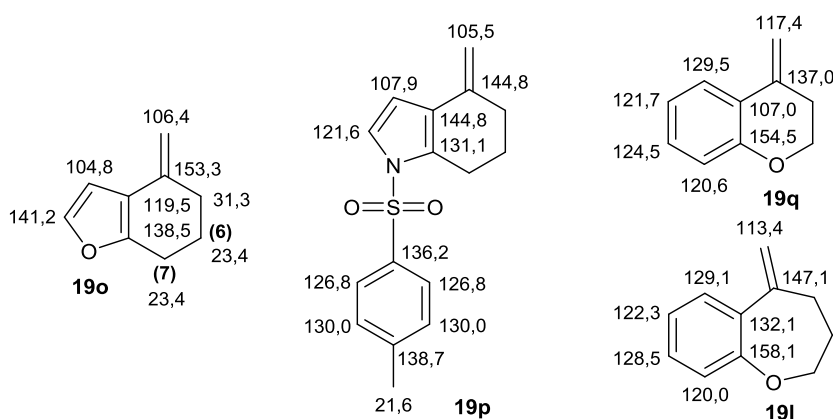
### 1.3.1.5. Caracterização dos benzo-metilenos

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , a formação das olefinas é confirmada pelo aparecimento de sinais entre 4,75 e 5,51 ppm, correspondentes aos hidrogênios da ligação dupla exocíclica. A maioria desses sinais se apresenta como dubletos pouco desdobrados, com constantes de acoplamento na ordem de 0,6-1,5 Hz (**Figura 8**).



**Figura 8.** Atribuição dos principais sinais de RMN- $^1\text{H}$  dos metilenos

No espectro de carbono, as duplas ligações exocíclicas geram sinais na faixa de 105,4 e 117,4 ppm, para os carbonos metilênicos, e entre 137,0 e 153,0 ppm, para o carbono quaternário (**Figura 9**).

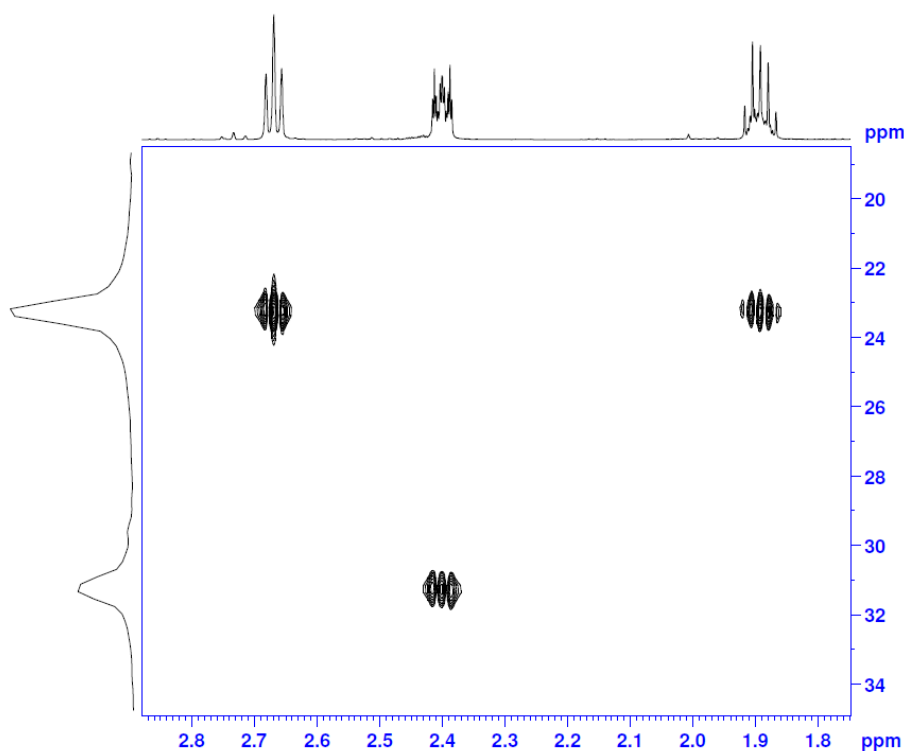


**Figura 9.** Atribuição de RMN- $^{13}\text{C}$  dos metilenos

Assim como no substrato **5m**, os derivados de furano **19o** e de pirrol **19p** têm alguns dos sinais dos hidrogênios e carbonos aromáticos muito diferenciados em relação a um anel benzênico devido ao efeito mesomérico do sistema  $\pi$ -excessivo. Analisando também as olefinas **19q** e **19l**, os deslocamentos químicos nas posições

*orto* e *para* ao éter são menores em relação ao benzeno, o que é uma consequência da doação de elétrons do oxigênio por ressonância.

O substrato **19o** não é inédito<sup>65</sup>. No espectro de RMN-<sup>13</sup>C dois dos carbonos metilênicos possuem o mesmo deslocamento químico. Na literatura havia-se atribuído o sinal de 31,3 ppm a esses carbonos, entretanto no espectro verificamos que esse sinal era menos intenso que o de 23,4 ppm. Para verificar quais carbonos tinham o mesmo deslocamento químico, um experimento de HSQC foi realizado. Pela expansão da **Figura 10** verificamos que a atribuição da literatura estava incorreta, sendo o sinal em 23,4 ppm do espectro de RMN-<sup>13</sup>C o que corresponde aos dois carbonos metilênicos (os carbonos 6 e 7, **Figura 9**).

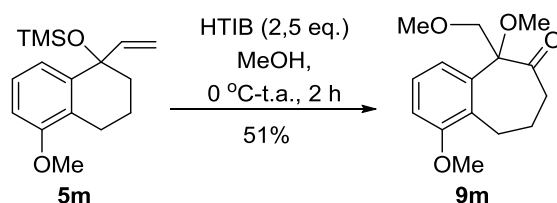


**Figura 10.** Expansão do espectro de HSQC do composto **19o** mostrando que os hidrogênios em 2,41 e 2,68 estão ligados aos dois carbonos em 23,4.

O substrato **19p** foi o único inédito dentre os metilenos preparados. Por isso, sua fórmula molecular foi confirmada através do EMAR, em que o valor calculado para  $[C_{16}H_{17}NO_2S + Na]^+$  foi de 310,0878  $m/z$  e o valor obtido foi de 310,0864  $m/z$ .

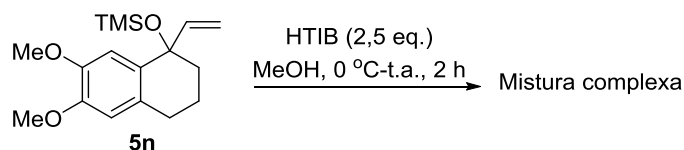
### 1.3.2 Reações de álcoois alílicos protegidos promovidas por iodo(III)

Com base no trabalho anteriormente desenvolvido em nosso grupo de pesquisa<sup>51,54</sup> (**Tabela 4**), realizou-se a reação do substrato **5m** com 2,5 equivalentes de HTIB em MeOH. A reação ocorreu conforme o esperado, resultando no produto de expansão dimetoxilado em 51% de rendimento (**Esquema 16**). O mecanismo de formação de **9m** é o mesmo apresentado no item 4 do **Esquema 7** da introdução.



No procedimento original, a adição do reagente de iodo(III) era feita em porções para evitar reações laterais. Verificamos, entretanto, que a adição do HTIB em porção única a 0 °C conduziu aos mesmos resultados e passamos a implementar tal modificação.

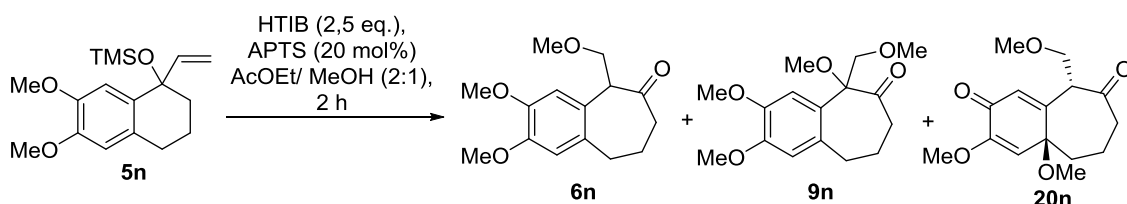
Testando a reação com o substrato **5n** nas mesmas condições apresentadas no **Esquema 16**, obtivemos uma mistura complexa (**Esquema 17**).



Analisando o trabalho anterior do grupo<sup>51,54</sup> (**Tabela 4**), verificamos que a tentativa de oxidar o substrato **5e**, que também possui uma metoxila em *para* ao carbono migrante, levou ao produto de expansão em apenas 10% de rendimento. Utilizando AcOEt/MeOH (2:1) e diminuindo a temperatura da reação para -72 °C, o produto de expansão foi obtido com rendimento de 67%.

Considerando que uma metoxila em *para* ao carbono migrante estabiliza o estado de transição por efeito de ressonância, uma possível explicação para o baixo rendimento da reação com **5e** e para a obtenção de mistura complexa com **5n** é que a reação torna-se tão rápida que favorece a formação de produtos laterais. Sendo assim, a redução da temperatura aumentaria o controle na formação do produto de expansão.

Tendo em vista essas considerações, realizamos a reação do substrato **5n** em duas condições de baixa temperatura. Dessa forma, obtivemos uma mistura de produtos de expansão (**6n** e **9n**) e o produto de desaromatização **20n** (**Esquema 18**).



Temperatura	Produtos (Rendimento)
-72 °C - 10 °C	<b>6n</b> + <b>9n</b> (47%, 1:1*) + <b>20n</b> (35%)
-72 °C - t.a.	<b>6n</b> + <b>9n</b> (76%, 4:1*) + <b>20n</b> (10%)

\* Proporção determinada por RMN-<sup>1</sup>H.

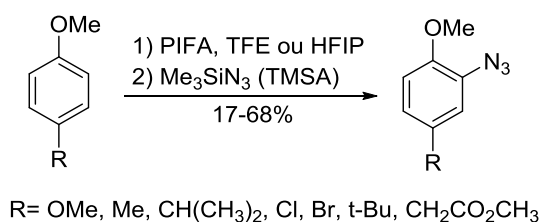
**Esquema 18**

Os compostos **6n** e **9n** aparecem como única mancha na CCD e foram caracterizados como uma mistura. Tentou-se a separação dessa mistura em diferentes eluentes (solventes empregados: AcOEt, hexanos, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH, THF e CH<sub>3</sub>CN) e com diferentes fases estacionárias (SiO<sub>2</sub>, Al<sub>3</sub>O<sub>2</sub> e SiO<sub>2</sub> de fase reversa), mas em nenhum dos casos obteve-se resultado satisfatório. Também se tentou utilizar CLAE, no entanto não foi possível obter uma separação satisfatória dos picos de **6n** e **9n**.

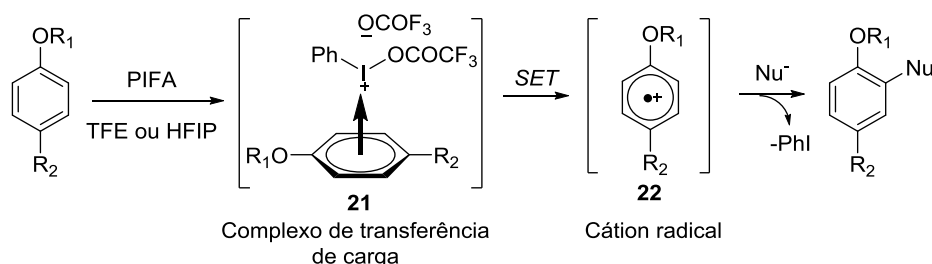
A formação dos produtos de expansão de anel **6n** e **9n** é explicada pelos itens 1 e 4, respectivamente, do **Esquema 7** (página 13).

Como o espectro de hidrogênio de **20n** não possui sinais na região dos aromáticos, concluiu-se que o mesmo era o resultado de uma desaromatização oxidativa.

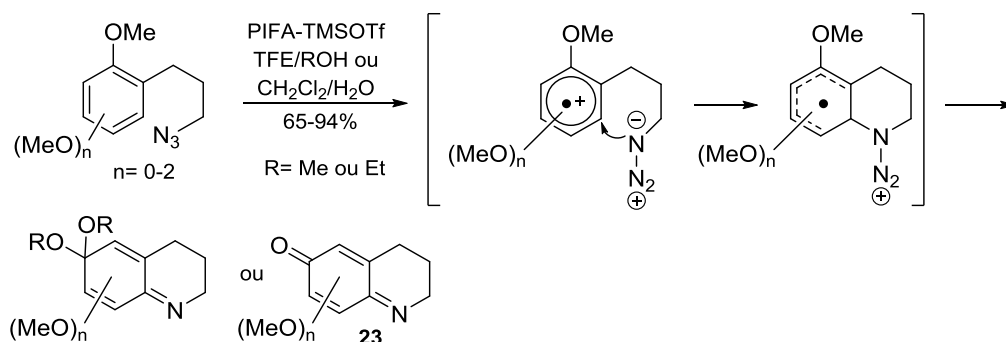
Em 1991, o grupo do professor Kita relatou um novo método para a azidação de fenil éteres *p*-substituídos utilizando TMSA (trimetilsilil azida,  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$ ) para a geração de azida, PIFA e os solventes fluorados TFE (2,2,2-trifluoroetanol) ou HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol) (**Esquema 19**).<sup>66</sup> Anteriormente sabia-se que a combinação de TMSA com reagentes de iodo hipervalente poderia levar à azidação oxidativa de olefinas<sup>67-69</sup>, compostos  $\beta$ -dicarbonílicos<sup>70</sup> e 2-(trimetilsililóxi)furanos<sup>71</sup>, mas não havia relatos para compostos aromáticos.

Esquema 19<sup>66</sup>

Baseando-se em estudos detalhados de UV e de espectroscopia de RPE<sup>72</sup>, os autores confirmaram a geração do cátion radical aromático **22** induzida pela oxidação SET (*Single Electron Transfer*, transferência de um único elétron) do complexo de transferência de carga **21** formado entre os fenil éteres e PIFA (**Esquema 20**). O intermediário **22** é então capturado pelo nucleófilo azida, resultando nos produtos observados. É interessante observar que a inversão de polaridade dos anéis aromáticos ocorreu sem o uso de qualquer agente metálico<sup>73</sup>.

Esquema 20<sup>66,72</sup>

Pesquisando outros trabalhos do professor Kita, encontramos referências<sup>73-75</sup> nas quais a SET de fenol éteres contendo cadeias laterais de azido alquila poderia gerar imino-quinonas **23** (**Esquema 21**).

Esquema 21<sup>73-75</sup>

Aplicando um mecanismo similar ao descrito nesses trabalhos, foi possível elucidar a estrutura do produto de desaromatização formado como sendo **20n**, em concordância com os dados espectroscópicos (que serão discutidos na página 47). O **Esquema 22** ilustra o mecanismo. Após a formação da monometoxicetona **6n**, mostrada no item 1 do **Esquema 7**, forma-se um complexo de transferência de carga entre o HTIB e **6n**. Uma oxidação por SET em **21n** forma o cátion radical **22n**, o qual reage com o solvente, levando inicialmente a um radical e posteriormente ao acetal **25n**. Uma hidrólise ácida de **25n** acarreta na formação da enona **20n**. Observa-se que o metanol poderia atacar ambos os carbonos da junção de anel do cátion radical **22n**, resultando nos produtos **20n** ou **24n** (**Figura 11**). Analisando o modelo molecular do cátion radical **22n** (**Figura 12**), o carbono 9a apresenta maior impedimento estérico que o carbono 4a. Considerando-se as faces de ataque, a convexa do sistema bicíclico é a menos impedida estericamente. Assim, o ataque ao carbono 4a é pelo lado oposto à metoximetila, resultando na formação do produto **20n**, o que foi comprovado por RMN. A configuração relativa da metoxila e da metoximetila foi determinada por NOESY.

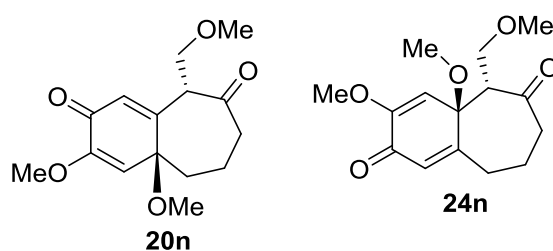


Figura 11. Possíveis produtos da reação de desaromatização

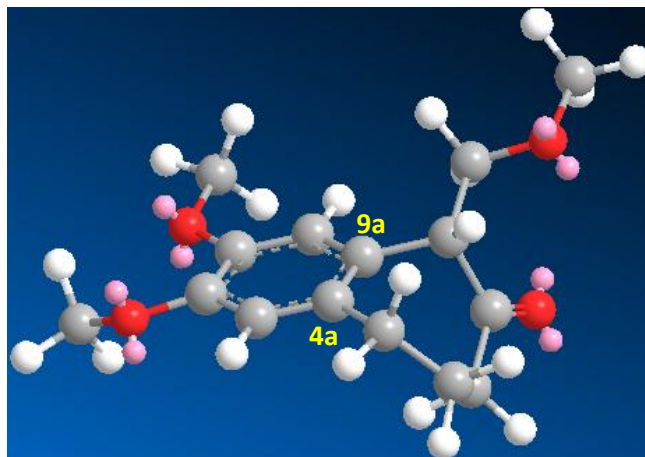
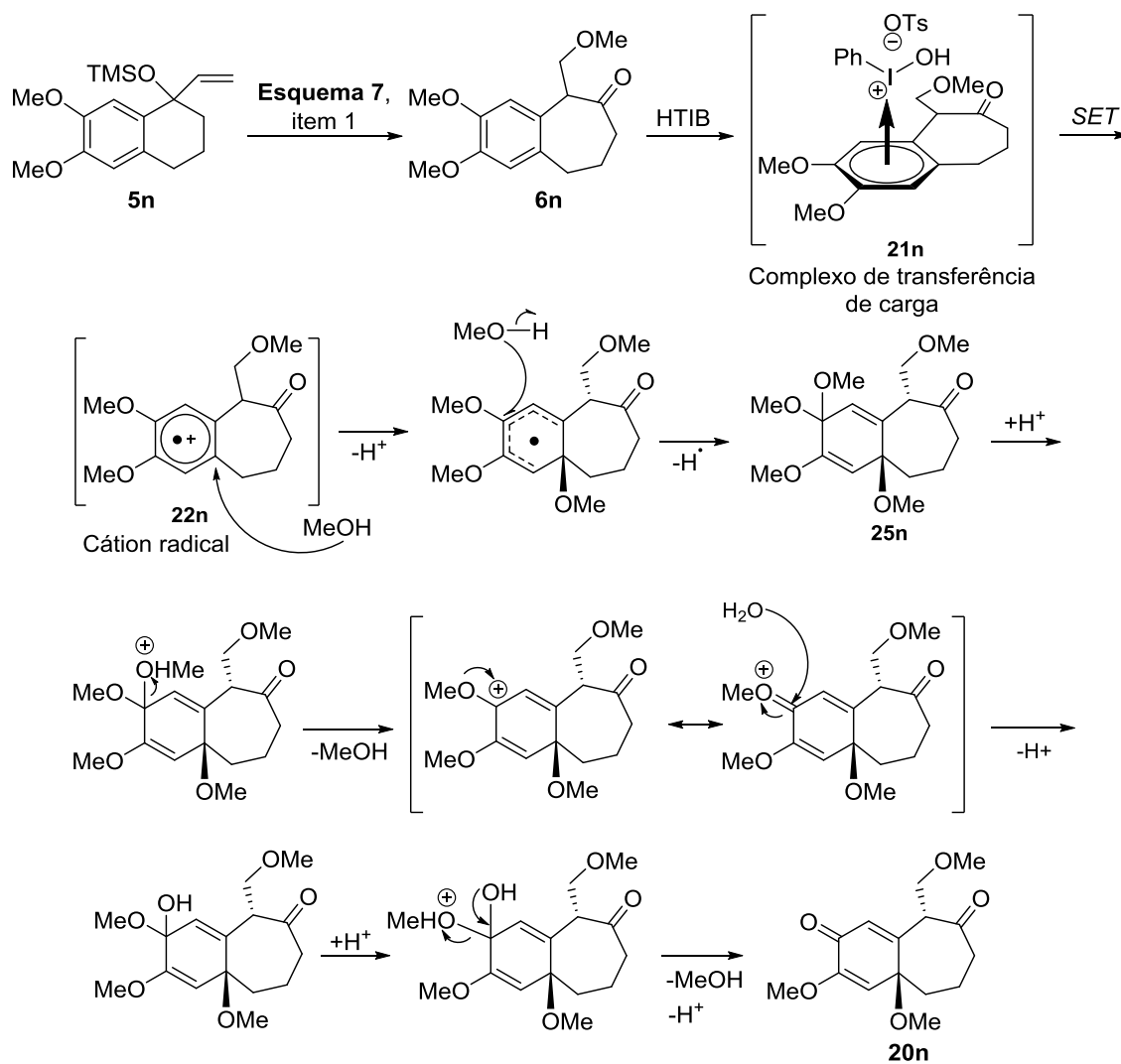


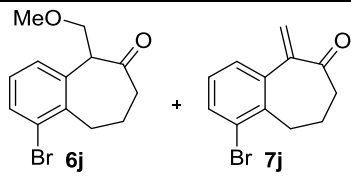
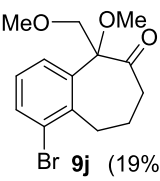
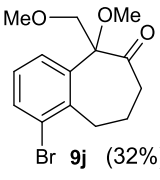
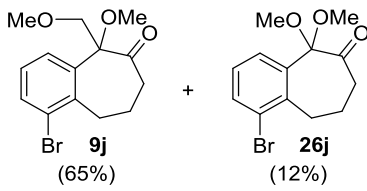
Figura 12. Modelo molecular do cátion radical **22n**.





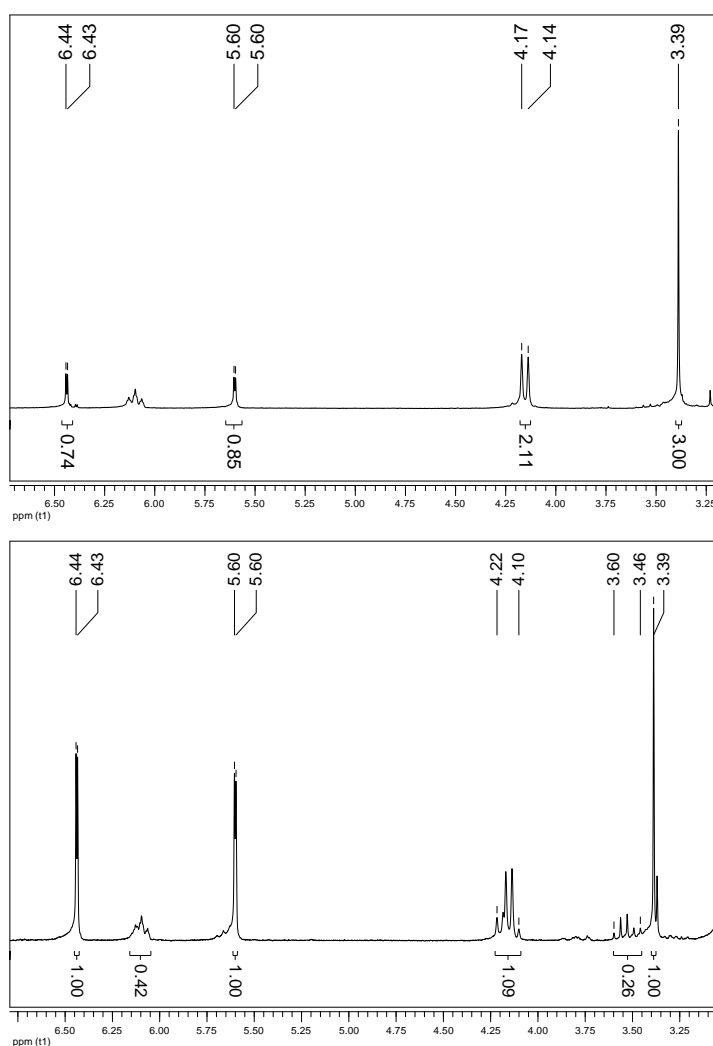
As reações do substrato **5j** com HTIB são mostradas na **Tabela 7**. Como **5j** mostrou-se insolúvel em MeOH, na maioria dos testes acrescentou-se AcOEt ao meio reacional para a obtenção de uma solução.

**Tabela 7.** Reação do substrato **5j** com HTIB em diferentes condições

Entrada	Condições	Produto (Rendimento)
1	HTIB (2,5 eq.), APTS (20 mol%), AcOEt/MeOH, (2:1), 0 °C-t.a., 2 h	 <p>(Não determinado)</p>
2	HTIB (3,1 eq.), APTS (20 mol%), AcOEt/MeOH, (2:1), -72 °C-t.a., 2 h	 <p><b>9j</b> (19%)</p>
3	HTIB (3,1 eq.), APTS (20 mol%), AcOEt/MeOH, (2:1), 0 °C-t.a., 2 h	 <p><b>9j</b> (32%)</p>
4	HTIB (2,5 eq.), APTS (24 mol%) MeOH, 0-50 °C, 6 h	 <p><b>9j</b> (65%)      <b>26j</b> (12%)</p>

Utilizando a condição da entrada 1, os espectros de hidrogênio de algumas das frações coletadas após a purificação do produto bruto por coluna cromatográfica mostraram sinais característicos da presença do produto de expansão monometoxilado **6j** e da enona **7j**, juntamente com impurezas (**Figura 13**). Os sinais correspondentes à **6j** seriam o singlete intenso em 3,39 ppm, correspondente aos hidrogênios da metoxila, e um dubleto em 4,16 ppm, correspondente aos hidrogênios metilênicos da metóximetila. Os sinais da enona **7j** seriam dois dubletos, um em 5,60 ppm e outro em 6,44 ppm. Considerando-se a pureza dessas frações e a pouca massa

que apresentavam, optou-se por não repurificá-las. O mecanismo que explica a formação da enona é análogo ao apresentado no item 2 do **Esquema 7**.



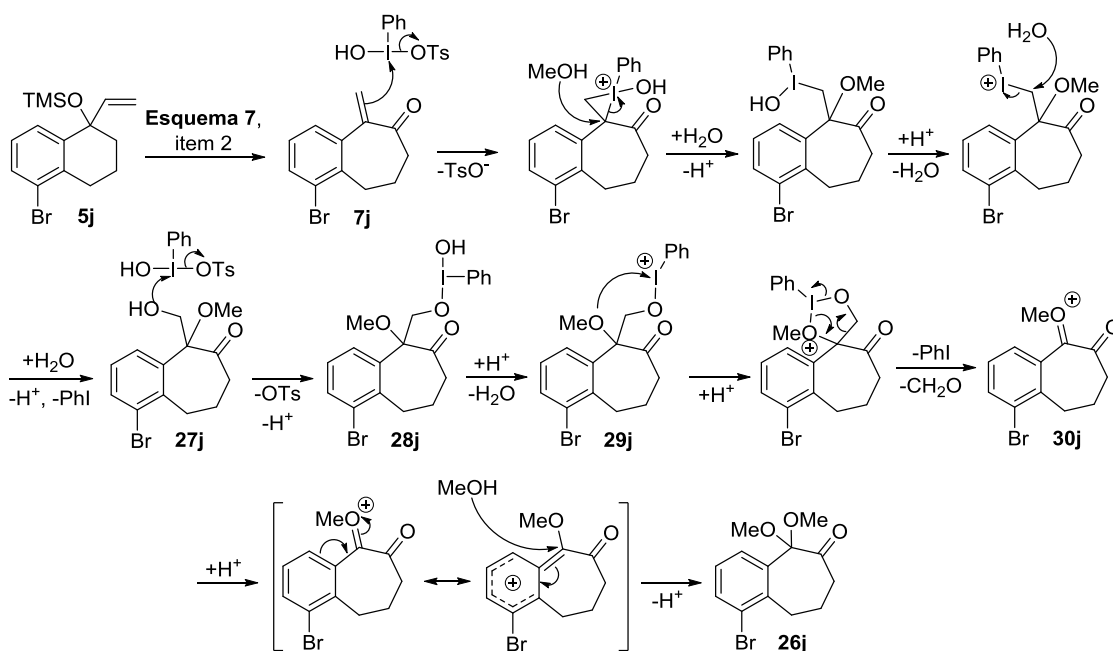
**Figura 13.** Picos característicos do produto de expansão monometoxilado **6j** e da enona **7j** (RMN-<sup>1</sup>H, 200 MHz). Espectro superior: fração com aproximadamente a mesma proporção de **6j** e **7j**. Espectro inferior: fração com excesso de **7j**.

Visando obter o produto dimetoxilado **9j**, aumentou-se a quantidade de HTIB de 2,5 para 3,1 equivalentes. Testou-se inicialmente uma condição à -72 °C-t.a., que rendeu o produto esperado em apenas 19% (entrada 2). Aumentando a temperatura de 0 °C-t.a., o rendimento do produto foi de 32% (entrada 3).

Aumentando a temperatura e o tempo de reação e utilizando 2,5 equivalentes de HTIB (entrada 4), obteve-se o produto de expansão esperado **9j** em 65% e uma pequena quantidade do acetal **26j**. Nessa reação, não foi utilizado AcOEt. Inicialmente

a mistura reacional era uma suspensão, mas após 1 h de reação formou-se uma solução.

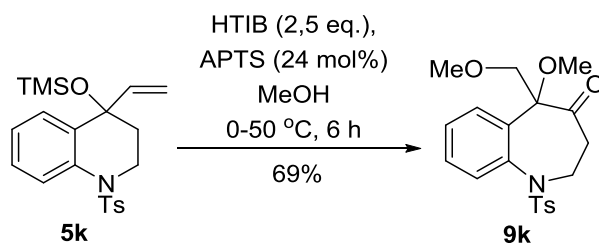
Vasconcelos também observou um acetal como produto minoritário em uma das reações de **5a** com HTIB.<sup>54</sup> Uma modificação do mecanismo proposto para essa reação é apresentada no **Esquema 23** para explicar a formação de **26j**. Após a adição de iodo(III) à dupla ligação da enona **7j**, o íon iodônio seria atacado pelo metanol. Com a substituição do PhI pela H<sub>2</sub>O, forma-se o intermediário **27j**. O HTIB pode trocar o grupo tosila pela hidroxila de **27j**, gerando o iodano **28j**. Depois de uma sequência de protonação e desidratação, a metoxila de **29j** ataca o iodo. Uma clivagem oxidativa<sup>76,77</sup> formaria a espécie **30j**, que gera o acetal **26j** após ataque do solvente.



**Esquema 23**

O aluno de iniciação científica Mário Nogueira realizou alguns testes com o substrato **5k**<sup>†</sup>. Com base em seus resultados, concluímos que a condição do **Esquema 16** gerava uma mistura de 2 ou 3 produtos de difícil separação. O aluno também realizou testes com aquecimento, nos quais obteve melhores resultados. Com base em seus testes, resolvemos utilizar as condições da entrada 4 da **Tabela 7**, que forneceu o produto **9k** em 69% de rendimento (**Esquema 24**).

<sup>†</sup> Resultados não publicados.



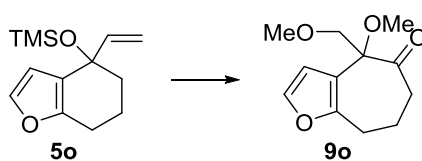
Esquema 24

Estruturas como a benzo-azepina **9k** estão presentes em produtos naturais<sup>78</sup> e apresentam diversas atividades biológicas e farmacológicas<sup>79-85</sup>, além de serem blocos de construção em síntese orgânica. Devido à importância das benzo-azepinas e ao fato de muitos fármacos serem obtidos da sua estrutura<sup>86-90</sup>, há uma gama de abordagens para a sua síntese, como acoplamento de Heck<sup>91</sup>, ciclizações de Dieckmann<sup>92</sup> e Claisen-Schmidt<sup>93</sup>, adição tipo Michael<sup>94</sup>, cicloadição catalisada por Au<sup>95</sup>, fechamento de anel por metátese (*Ring Closing Metathesis*, RCM)<sup>96</sup>, dentre outros. Entretanto, a maioria das metodologias é complexa, exige muitas etapas<sup>95</sup> e/ou utiliza metais, o que nos motivou a aplicar a expansão de anel promovida por HTIB para a preparação desse tipo de estrutura.

Ao tentar aplicar as condições do **Esquema 16** ao substrato **5o** verificou-se que o mesmo era insolúvel em MeOH. Acrescentou-se AcOEt à mistura reacional e a mesma passou de amarelo para verde escuro. Ao acrescentar HTIB, a solução mudou de cor novamente, tornando-se azul marinho. A CCD e o RMN-<sup>1</sup>H do produto bruto indicaram decomposição do substrato (entrada 1, **Tabela 8**).

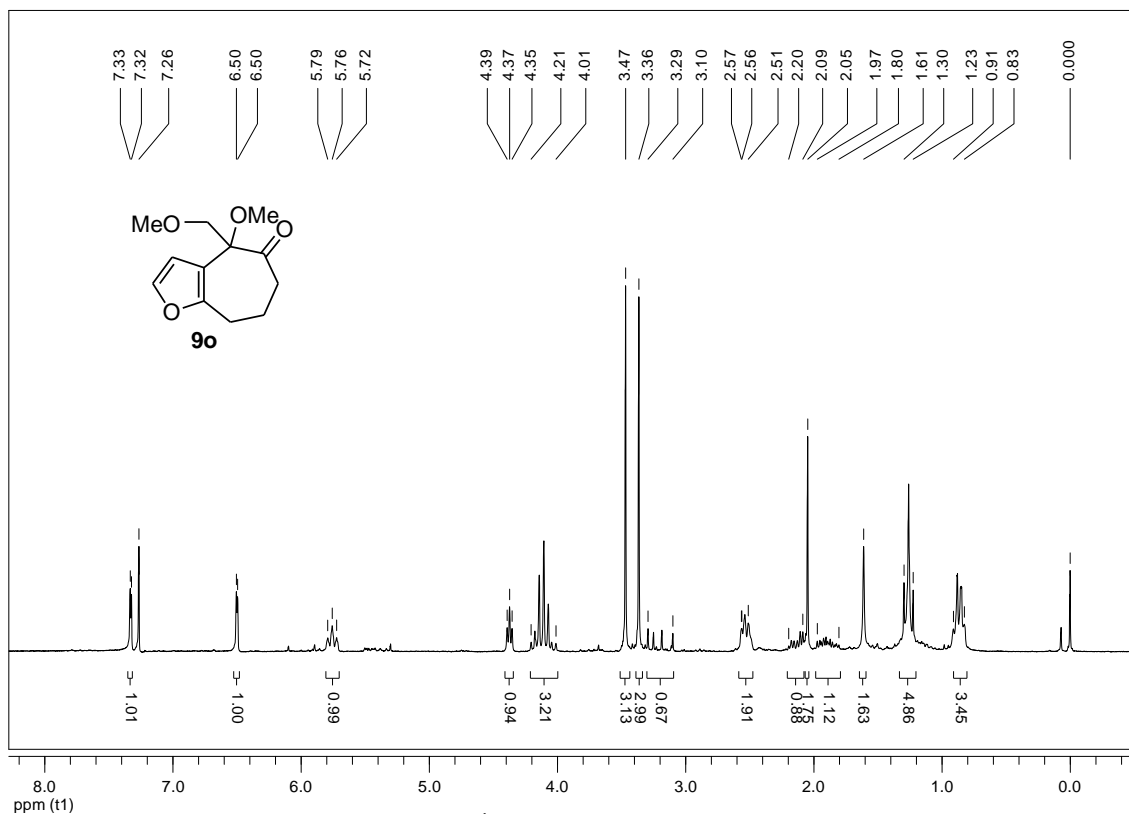
A reação foi repetida usando uma mistura de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) (entrada 2), na qual o substrato foi solubilizado sem mudança de cor. Ao acrescentar HTIB, entretanto, a solução escureceu novamente e a CCD do bruto, após 5 min de reação, indicou decomposição do material de partida.

Imaginando que o APTS formado como produto lateral poderia catalisar a abertura do anel furânico, resolvemos testar o reagente de iodo(III) DIB, que forma um ácido mais fraco, o AcOH. Entretanto, mesmo usando DIB em apenas 0,9 equivalente, foram observadas várias manchas na CCD e o produto de expansão foi isolado em pequenas quantidades (entrada 3).

**Tabela 8.** Reações de **5o** com HTIB

Entrada	Condições	Resultado
1	HTIB (2,5 eq.) MeOH/AcOEt (2:1), 0 °C – t.a., 2,5 h	Decomposição
2	HTIB (2,5 eq.) MeOH/DCM (2:1), 0 °C – t.a., 5 min	Decomposição
3	DIB (0,9 eq.), MeOH (95 %), t.a., 2,5 h	<b>9o</b> (c.a. 7%)

A **Figura 14** apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto de expansão obtido. A massa da fração correspondente à **9o** foi de 7,9 mg, o que corresponderia a 7% do produto, caso a amostra estivesse pura.

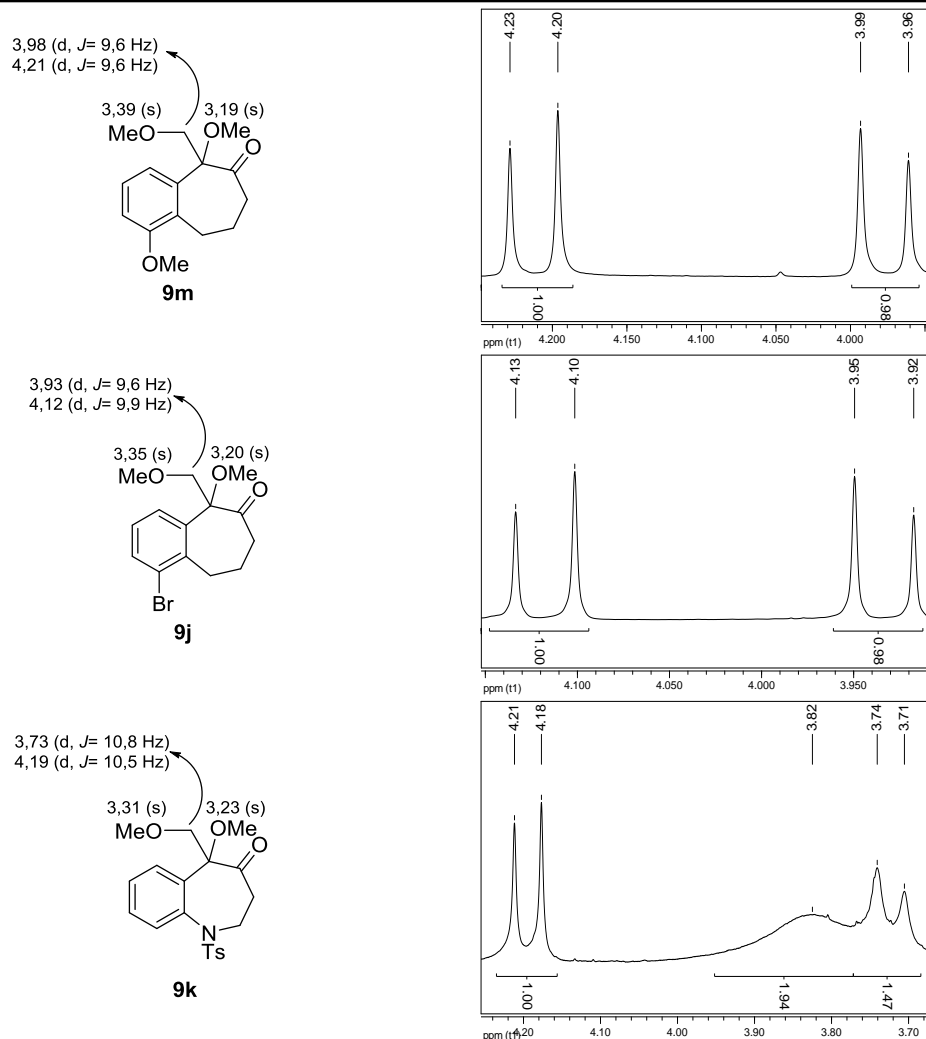
**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto de expansão **9o**.

Nosso interesse na utilização de um substrato com anel furânico como **5o** consiste no fato de que essas estruturas estão entre os compostos heteroaromáticos mais estudados por serem relevantes para a síntese de produtos biologicamente ativos e materiais<sup>97-101</sup>. Especialmente acerca do composto **9o**, existem muitos métodos para a preparação de anéis de 7 membros e para a preparação de anéis furânicos, mas a literatura é escassa em se tratando da formação dessas unidades fundidas<sup>102</sup>. Trabalhos mais recentes envolvendo a preparação de ciclo-hepta[*b*]furanos baseiam-se em ciclizações<sup>102-104</sup>, sendo o rendimento de moderado a excelente, dependendo da metodologia aplicada.

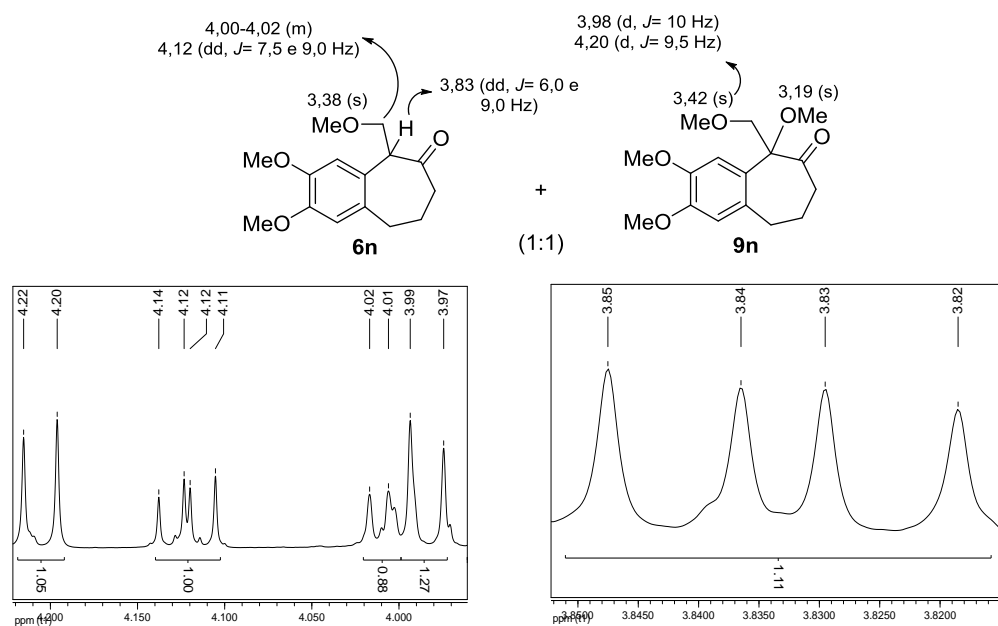
### 1.3.2.1 Caracterização dos produtos de expansão de anel

#### 1.3.2.1.1 Caracterização das mono- e dimetoxicetonas

As dimetoxicetonas têm como sinais característicos no espectro de RMN de <sup>1</sup>H os dubletos na região de 3,93-4,21 ppm correspondentes aos hidrogênios metilênicos vizinhos à metoxila. Esses dubletos possuem constantes de acoplamento em torno de 10 Hz. Também são sinais característicos os singletos dos hidrogênios das metoxilas, situados de 3,19 a 3,42 ppm, sendo os hidrogênios da metoxila benzílica os mais protegidos (**Figura 15**). A monometoxicetona **6n** também tem como sinal característico um singleto em 3,38 ppm, correspondente aos hidrogênios da metoxila. Os hidrogênios metilênicos, entretanto, apresentam-se como um multipletto de 4,00-4,02 ppm e como um duplo dubleto, devido ao acoplamento com o hidrogênio benzílico, observado como um duplo dubleto em 3,83 ppm (**Figura 16**).

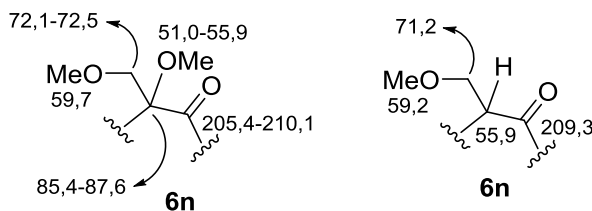


**Figura 15.** Atribuição dos sinais de RMN-<sup>1</sup>H característicos de **9m**, **9j** e **9k** e expansão dos dubletos referentes aos hidrogênios metilênicos das metoximetilas.



**Figura 16.** Atribuição dos sinais de RMN-<sup>1</sup>H da mistura de **6n** e **9n**. À esquerda, expansão dos sinais dos hidrogênios metilênicos vizinhos à metoxila. À direita, expansão do duplo dubleto do hidrogênio benzílico.

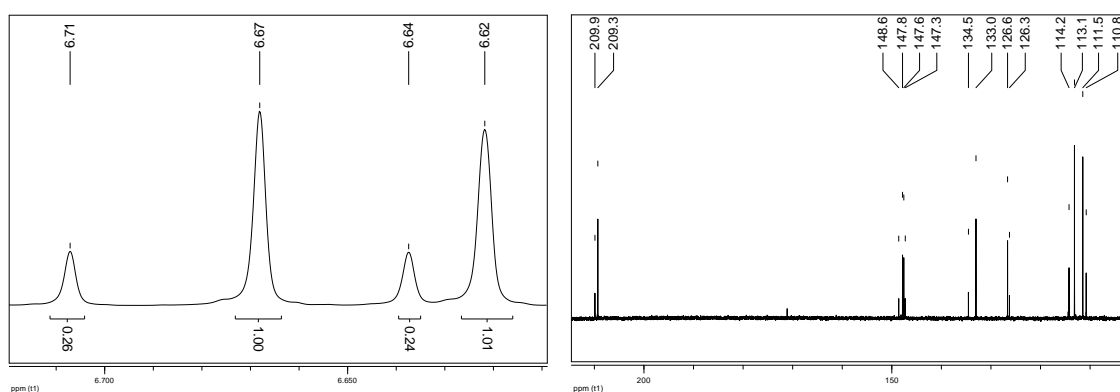
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  das dimetoxicetonas, o carbono benzílico tem sinal entre 85,4 e 87,6 ppm. O carbono metilênico da metoxila aparece aproximadamente em 72 ppm e a carbonila encontra-se na faixa de 205,4-210,1 ppm. Os carbonos das metoxilas possuem sinais entre 51,0 e 59,7 ppm, sendo que o da metoximetila apresenta o maior valor. No caso do composto **6n**, a diferença principal é o carbono benzílico, cujo deslocamento aparece em torno de 56 ppm (**Figura 17**).



**Figura 17.** Atribuição dos principais sinais de RMN- $^{13}\text{C}$  das dimetoxicetonas e da monometoxicetona **6n**.

No espectro de infravermelho, a presença da cetona é confirmada pelas bandas características entre  $1715\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$ .

A atribuição dos sinais de RMN da mistura dos produtos **6n** e **9n** foi facilitada pela diferença na intensidade dos sinais gerada pela proporção 1:4 dos produtos quando a reação (**Esquema 18**) foi realizada na condição de temperatura de  $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$  – t.a. (**Figura 18**).



**Figura 18.** Expansões dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) mostrando a diferença de intensidade dos sinais da mistura de **6n** e **9n** na proporção 4:1.



O pico da carbonila do composto **9k** no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  tem intensidade muito baixa. Além disso, a atribuição dos hidrogênios aromáticos não estava clara pelos valores de deslocamento químico. Por esses motivos, realizamos experimentos de HSQC e HMBC. No HSQC temos a correlação entre hidrogênio e carbono a uma ligação de distância (correlação direta). O HMBC mostra correlações entre carbono e hidrogênio separados por duas ( $^2\text{J}_{\text{CH}}$ ) ou três ( $^3\text{J}_{\text{CH}}$ ) ligações, sendo que às vezes é possível observar correlações a uma ( $^1\text{J}_{\text{CH}}$ ) e a quatro ( $^4\text{J}_{\text{CH}}$ ) ligações. As correlações mais importantes para a atribuição dos sinais do composto **9k** são mostradas na **Tabela 9**.

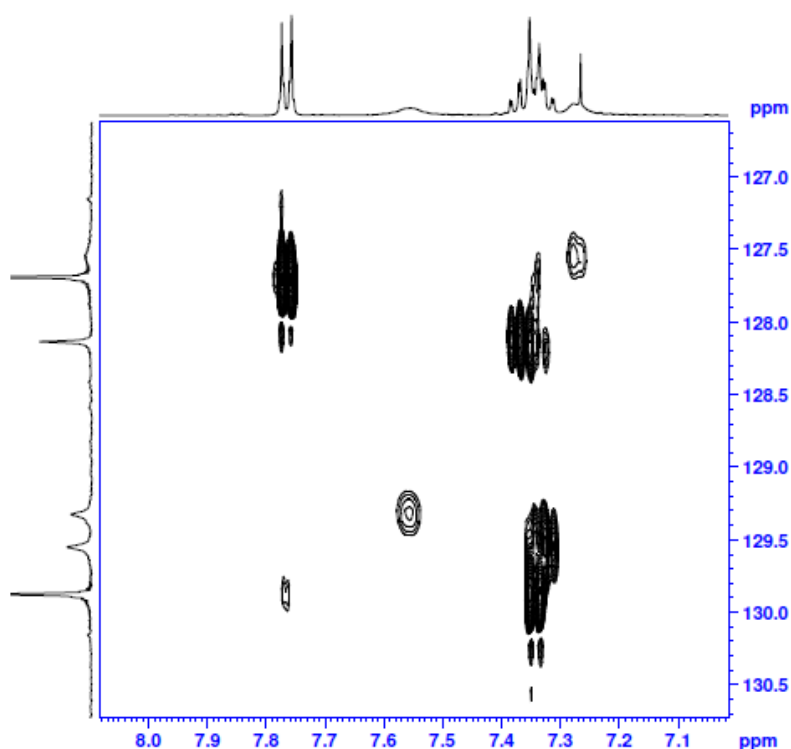
**Tabela 9.** Correlações mais importantes de HMBC e HSQC para a elucidação estrutural de **9k**

Hidrogênio	HMBC $^2\text{J}_{\text{CH}}$	HMBC $^3\text{J}_{\text{CH}}$	Hidrogênio	HSQC $^1\text{J}_{\text{CH}}$
$\delta_{\text{H}}$ 2,45	$\delta_{\text{C}}$ 144,0	$\delta_{\text{C}}$ 129,8	$\delta_{\text{H}}$ 2,51-2,58	$\delta_{\text{C}}$ 38,8
$\delta_{\text{H}}$ 2,51-2,58	$\delta_{\text{C}}$ 48,6	$\delta_{\text{C}}$ 85,4	$\delta_{\text{H}}$ 3,06-3,14	$\delta_{\text{C}}$ 38,8
		$\delta_{\text{C}}$ 205,4		
$\delta_{\text{H}}$ 4,19	-	$\delta_{\text{C}}$ 59,6	$\delta_{\text{H}}$ 3,83	$\delta_{\text{C}}$ 48,6
		$\delta_{\text{C}}$ 205,4		
$\delta_{\text{H}}$ 7,29-7,38	$\delta_{\text{C}}$ 127,7	$\delta_{\text{C}}$ 21,6	$\delta_{\text{H}}$ 7,29-7,38	$\delta_{\text{C}}$ 127,5
		$\delta_{\text{C}}$ 129,8		$\delta_{\text{C}}$ 127,7
		$\delta_{\text{C}}$ 137,3		$\delta_{\text{C}}$ 128,1
$\delta_{\text{H}}$ 7,76	$\delta_{\text{C}}$ 137,3	$\delta_{\text{C}}$ 127,7	$\delta_{\text{H}}$ 7,55-7,57	$\delta_{\text{C}}$ 129,5
		$\delta_{\text{C}}$ 144,0		
—	—	—	$\delta_{\text{H}}$ 7,76	$\delta_{\text{C}}$ 127,7

Com base nas correlações do HMBC, é possível concluir que o sinal pouco intenso em 205,4 ppm corresponde à carbonila, bem como determinar os deslocamentos químicos de carbono e de hidrogênio do anel aromático do grupo protetor. Outra conclusão é com relação ao sinal das metoxilas. Com base nos valores

de deslocamento químico das monometoxicetonas da literatura<sup>51,54</sup> e do composto **6n**, concluiu-se que a metoxila da metoximetila é mais desprotegida que a metoxila da posição benzílica. O acoplamento do hidrogênio metilênico em 4,19 ppm com o carbono da metoxila em 59,6 ppm concorda com tal conclusão. Se a metoxila na posição benzílica tivesse o maior deslocamento químico, esse acoplamento seria um  $^4J_{CH}$ , possível, no entanto, menos provável pela técnica de HMBC do que o  $^3J_{CH}$ , observado quando atribuímos o valor de 59,6 ppm ao carbono da metoximetila.

Pelo HSQC verificamos o acoplamento dos sinais do anel aromático fundido ao anel de sete membros. Pela expansão da **Figura 19** podemos ver a correlação entre os carbonos e hidrogênios nessa região.



**Figura 19.** Expansão da região dos aromáticos do espectro de HSQC de **9k** (500 MHz, considerando o canal do  $^1H$ ).

Como resultado de todas as análises, a **Figura 20** mostra a atribuição completa da estrutura **9k**.

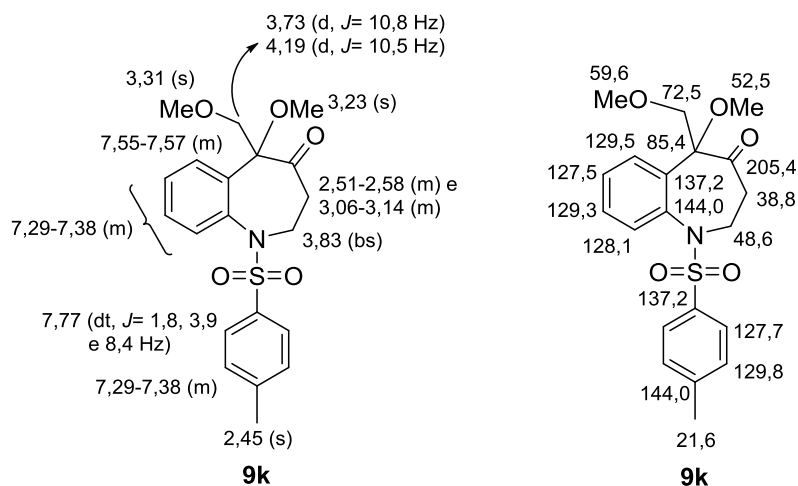


Figura 20. Atribuição dos sinais de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C da estrutura **9k**.

A seguir são apresentados os dados do EMAR das mono- e dimetóxicetonas obtidas, que confirmam as estruturas moleculares propostas:

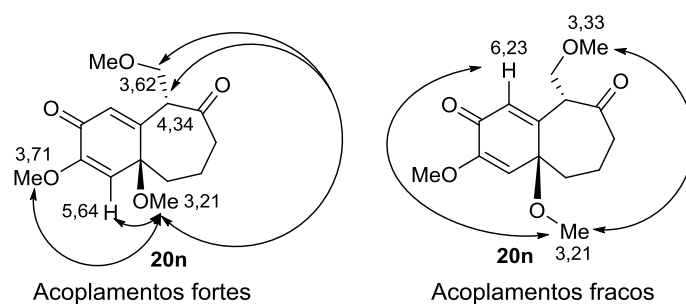
- **9m**- Valor calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 287,1259 . Encontrado: 287,1258;
- **6n**- Valor calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 287,1259. Encontrado: 287,1259;
- **9n**- Valor calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup>: 317,1365. Encontrado: 317,1364;
- **9j**- Valor calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 335,0259. Encontrado: 335,0261;
- **9k**- Valor calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 412,1195. Encontrado: 412,1182.

### 1.3.2.1.2 Caracterização do produto de desaromatização **20n**

Como tínhamos dúvidas quanto ao produto de desaromatização formado (**20n** ou **24n**), fizemos experimentos de NOESY, HMBC e HSQC.

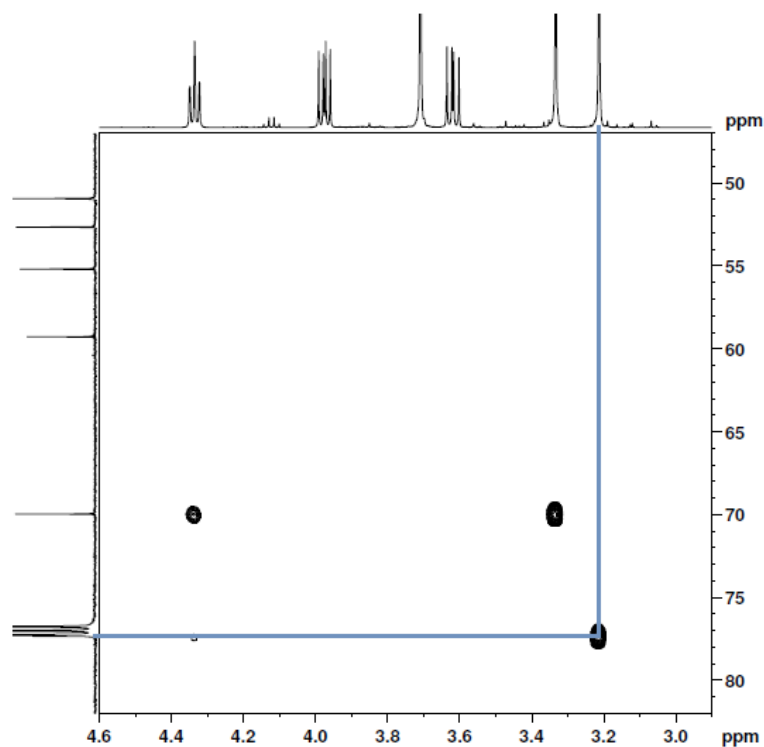
O experimento NOESY permite correlacionar hidrogênios com interações espaciais entre si. Nesse experimento, observamos o acoplamento forte dos hidrogênios da metoxila em 3,21 ppm com o hidrogênio olefínico em 5,64 ppm (**Figura 21**). Esse acoplamento mostra que o valor de 3,21 ppm não poderia ser atribuído aos hidrogênios metoxílicos da metoximetila (que teriam uma interação forte com o hidrogênio olefínico em 6,23 ppm), confirmando a atribuição do valor de 3,21 ppm aos hidrogênios da metoxila da junção dos anéis. Também são observados acoplamentos fortes dos hidrogênios em 3,21 ppm com os hidrogênios da metoxila em 3,71 ppm ( $\alpha$ -

carbonílica), com o hidrogênio em 4,34 ppm e com um dos hidrogênios metilênicos da metoximetila, cujo deslocamento é de 3,62 ppm. Os hidrogênios metoxílicos em 3,21 ppm possuem ainda um acoplamento fraco com o hidrogênio olefínico mais distante, em 6,23 ppm, e com os hidrogênios do grupo metóxi da metoximetila. Por esses dados, tivemos fortes indícios de que a estrutura do produto de desaromatização era a de **20n**, conforme esperado por questões de impedimento estérico no ataque do metanol ao cátion radical (**Esquema 22**). Caso **24n** fosse o composto formado, o acoplamento dos hidrogênios da metoxila em 3,21 ppm seria mais forte com o hidrogênio em 6,23 ppm e com o hidrogênio da metoxila em 3,33 ppm. Além disso, o acoplamento forte entre os hidrogênios em 3,21 ppm e o hidrogênio em 4,34 ppm mostra que a metoxila da junção dos anéis está em *cis* com esse hidrogênio, confirmando a configuração relativa do composto **20n**. O espectro de NOESY completo é apresentado juntamente com os espectros de RMN, na seção 4.



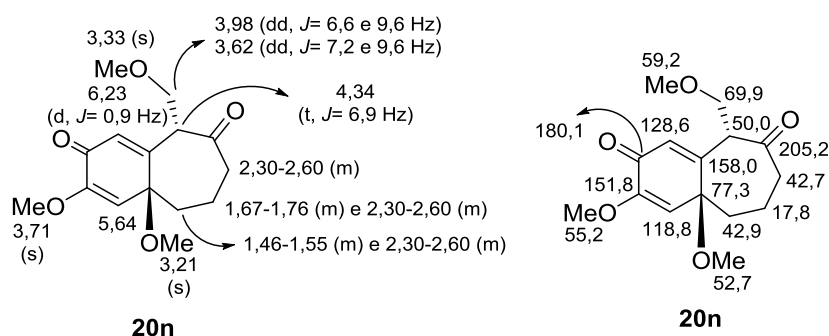
**Figura 21.** Acoplamentos observados para os hidrogênios em 3,21 ppm considerando como produto a estrutura **20n**.

No HMBC há um acoplamento entre os hidrogênios em 3,21 ppm com o carbono em 77,3 ppm (um  $^3J_{CH}$ ) (**Figura 22**), confirmando assim as suspeitas de que **20n** foi o produto formado.



**Figura 22.** Expansão do HMBC mostrando o acoplamento entre os hidrogênios em 3,21 ppm com o carbono da junção do anel em 77,3 ppm.

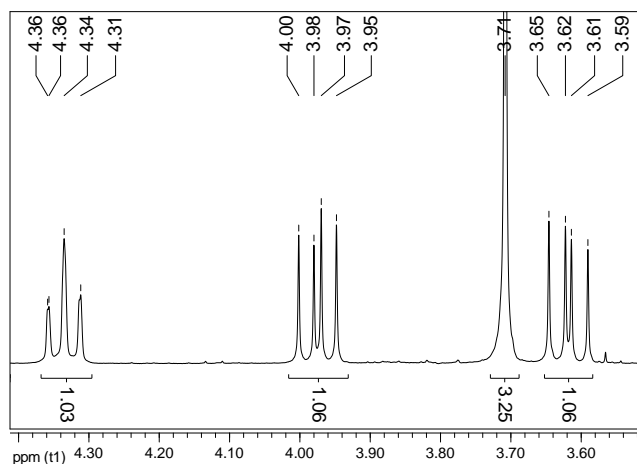
O experimento de HSQC nos permitiu verificar as conectividades entre os carbonos e hidrogênios, conforme é mostrado pelas atribuições na **Figura 23**.



**Figura 23.** Atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **20n**.

O produto de desaromatização **20n** possui como sinais característicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  um duplete em 6,23 ppm e um singlete em 5,64 ppm, correspondentes aos hidrogênios olefínicos da dienona. O espectro desse composto apresenta três singletos entre 3,21 e 3,71 ppm correspondentes aos hidrogênios das

três metoxilas, sendo os da metoxila  $\alpha$ -carbonílica os mais desprotegidos. Os hidrogênios metilênicos da metoximetila geram duplos dubletos em 3,62 e 3,98 ppm, com constantes de acoplamento na ordem de 7 e 10 Hz, decorrentes do acoplamento dos hidrogênios diastereotópicos entre si ( $J \cong 10$  Hz) e com o hidrogênio metínico vicinal ( $J \cong 7$  Hz), observado como um tripleto. A **Figura 24** apresenta a expansão da região do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **20n** com os tripletos e duplos dubletos.



**Figura 24.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **20n** mostrando os duplos dubletos e o tripleto.

No espectro de carbono, o composto **20n** possui a carbonila da dienona mais protegida que o usual (180,1 ppm) em decorrência da conjugação com as ligações duplas. A outra carbonila de **20n** sinal em 205,2 ppm. O carbono  $\text{sp}^2$  da junção dos anéis apresenta um deslocamento de 158,0 ppm, também reflexo da conjugação com a carbonila. O carbono  $\text{sp}^3$  da junção do anel possui sinal de 77,3 ppm. Outro deslocamento característico, é o do carbono metínico ao qual se liga a metoximetila, cujo valor é de 50 ppm. O carbono metilênico da metoximetila possui um deslocamento de 69,9 ppm. São também sinais característicos desse composto as três metoxilas com deslocamentos em 52,7, 55,2 e 59,2 ppm, que diferem do sinal em 55,7 das metoxilas do material de partida.

No espectro de infravermelho, se observa absorções em 1669 e 1700  $\text{cm}^{-1}$ , correspondentes ao estiramento da ligação C=O conjugada. A ligação C=O gera também uma absorção em 1170  $\text{cm}^{-1}$ , referente à torção C-C(O)-C.

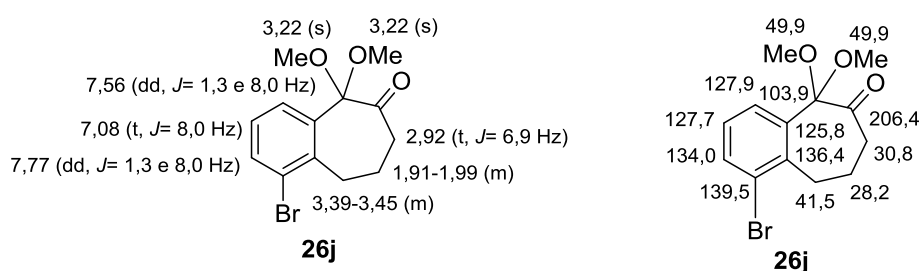
A fórmula molecular de **20n** foi confirmada por EMAR. Nesse espectro, obtivemos um pico de 303,1207  $m/z$ , que corresponde ao íon  $[C_{15}H_{20}O_5 + Na]^+$  (valor calculado: 303,1208  $m/z$ ).

### 1.3.2.1.3 Caracterização do acetal **26j**

No espectro de RMN de  $^1H$  de **26j**, observa-se um singlete intenso em 3,22 ppm com integral 6, correspondendo aos hidrogênios das duas metoxilas, que encontram-se no mesmo ambiente químico.

No espectro de carbono, as metoxilas geram um pico em 49,9 ppm, cuja intensidade é um pouco maior que a dos demais picos do composto. O carbono quaternário ao qual as metoxilas estão conectadas apresenta deslocamento de 103,9 ppm e o carbono carbonílico gera um sinal em 206,4 ppm.

A **Figura 25** mostra a atribuição dos sinais de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  do acetal **26j**.



**Figura 25.** Atribuição dos sinais de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  do acetal **26j**.

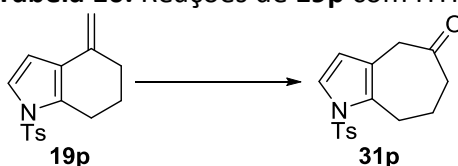
No espectro de infravermelho, observa-se uma absorção em 1089  $cm^{-1}$  correspondente aos brometos de arila. O sinal da cetona aparece em 1727  $cm^{-1}$ .

O valor calculado para o íon  $[C_{13}H_{15}BrO_3 + Na]^+$  foi de 321,0120  $m/z$ . No EMAR, obteve-se um pico de 321,0112  $m/z$ , comprovando-se assim a fórmula molecular acetal **26j**.

### 1.3.3 Reações de benzo-metilenos promovidas por iodo (III)

Visando aumentar o escopo da metodologia desenvolvida por Koser e Justik<sup>43,44</sup> (**Esquema 3**) aos compostos com heteroátomos, submetemos o substrato **19p** às condições análogas àquela descrita pelos autores (**Tabela 10**, entradas 1-4). Realizamos também alguns testes com solventes fluorados, tendo como exemplo resultados satisfatórios obtidos em nosso grupo para outros substratos<sup>105,106</sup>. Essas tentativas, entretanto, não conduziram ao produto desejado (entradas 5 e 6). Avaliando as entradas 1-4, concluímos que as melhores condições foram aquelas que utilizavam 1 equivalente de HTIB (entradas 3 e 4) e maior tempo de reação, não havendo grande diferença no fato de utilizar MeOH com 5% de água ou anidro. O mecanismo proposto para a reação foi apresentado no **Esquema 3**.

**Tabela 10.** Reações de **19p** com HTIB



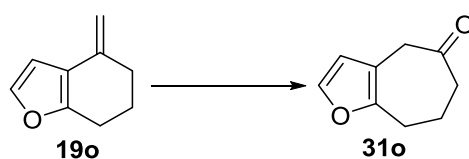
Entrada	Condições	Produto (Rendimento)
1	HTIB (0,9 eq.), MeOH (95%), t.a., 30 min	<b>31p</b> (40%)
2	HTIB (0,9 eq.), MeOH (95 %), t.a., 1 h	<b>31p</b> (39%)
3	HTIB (1,0 eq.), MeOH (95 %), t.a., 1 h	<b>31p</b> (50%)
4	HTIB (1,0 eq.), MeOH anidro, t.a., 1 h	<b>31p</b> (47%)
5	HTIB (1,0 eq.), HFIP/DCM (1:6), H <sub>2</sub> O (0,05 eq.), t.a., 20 min	Mistura complexa
6	HTIB (1,0 eq.), TMOF, t.a., 10 min	Mistura complexa



Com o benzofurano **19o**, a condição de Koser (**Tabela 11**, entrada 1) nos forneceu o produto de expansão **31o** em um rendimento de 23%. Imaginando que o baixo rendimento fosse decorrência da abertura do anel furânico pelo ácido *p*-toluenosulfônico formado durante a reação, reduzimos a quantidade de HTIB para 1 equivalente (entrada 2), obtendo assim traços do produto de expansão. Testamos então utilizar a esponja de prótons 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno para neutralizar o ácido formado durante a reação (entrada 3). As esponjas de prótons são aminas aromáticas excepcionalmente básicas e com baixa velocidade de desprotonação<sup>107</sup>. Como a análise por CCD indicou material de partida após 10 min de reação, acrescentamos mais 1,2 equivalentes de HTIB e da esponja de prótons. Após 35 min de reação, obtivemos uma mistura complexa.

Outra suspeita para o baixo rendimento era a volatilidade do produto de expansão **31o**. Por isso, realizamos a reação da entrada 1 e tentamos reduzir o produto *in situ* acrescentando boro-hidreto de sódio (entrada 4), para então isolarmos o álcool. Com o acréscimo do redutor, houve uma reação exotérmica, efervescência e mudança repentina de coloração. A análise do produto bruto indicou decomposição do material formado.

Voltamos então à condição de Koser, mas ao invés de utilizarmos diclorometano para a extração e acetato de etila na coluna cromatográfica, utilizamos éter etílico e evitamos a bomba de alto vácuo na remoção do solvente. Como resultado, obtivemos o produto de expansão **31o** em 67% de rendimento (entrada 5).

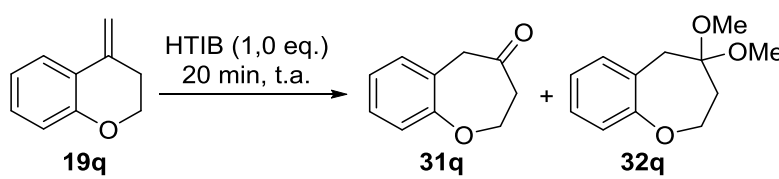
**Tabela 11.** Reações de **19o** com HTIB

Entrada	Condições	Produto (Rendimento)
1	HTIB (1,2 eq.), MeOH (95%), t.a., 20 min*	<b>31o</b> (23%)
2	HTIB (1,0 eq.), MeOH anidro, t.a., 30 min	<b>31o</b> (traços)
3	HTIB (2,4 eq.), AcOEt/MeOH (1:2), esponja de prótons (2,4 eq.), t.a., 35 min	Mistura complexa
4	1) HTIB (1,2 eq.), MeOH (95%), t.a., 20 min 2) NaBH <sub>4</sub> (5 eq.), 1 h	Decomposição
5	HTIB (1,2 eq.), MeOH (95%), t.a., 20 min**	<b>31o</b> (67%)

\* Extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e coluna cromatográfica com AcOEt.

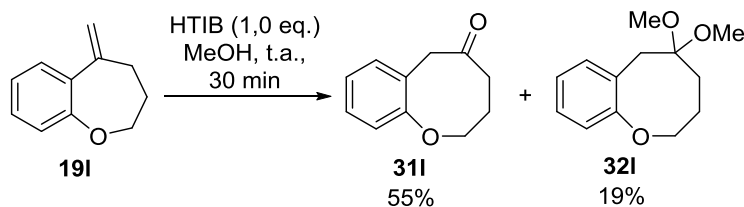
\*\* Extração e coluna cromatográfica com Et<sub>2</sub>O.

Ao realizar a reação com o benzopirano **19q** (Tabela 12) utilizando MeOH anidro, o produto de expansão obtido foi o acetal **32q** (entrada 1). Pelo mecanismo proposto para essa reação (Esquema 3), o acetal se converteria à cetona após uma hidrólise ácida. Imaginando que nesse caso a presença dos 5% de água no solvente seria importante para a conversão do acetal à cetona, repetimos a reação utilizando MeOH com água (entrada 2). Assim, obtivemos a cetona **31q**, mas em apenas 11% de rendimento.

**Tabela 12.** Reação do benzopirano **19q** com HTIB


Entrada	Condições	Produtos (Rendimento)
1	MeOH anidro	<b>32q</b> (62%)
2	MeOH (95%)	<b>31q</b> + <b>32q</b> (11%) (59%)

No caso do da benzoxepina **19l** (**Esquema 25**), obteve-se uma mistura do acetal **32l** e da cetona **31l**, mesmo utilizando metanol anidro. A cetona foi obtida como produto majoritário.

**Esquema 25**

A obtenção de éteres cíclicos de sete e de oito membros fundidos a anéis aromáticos, chamados, respectivamente, de benzoxepinas e benzoxocinas, é importante devido à ocorrência dessas estruturas em diversos produtos bioativos<sup>108-111</sup>, como aqueles da família dos heliananos<sup>112-116</sup>. Movidos assim pelo forte interesse nessa classe de compostos, decidimos realizar a expansão dos substratos **19q** e **19l**. Acreditamos que a obtenção dos produtos **32q** e **31l** por essa metodologia poderá ser útil para futuras sínteses envolvendo benzoxepinas e benzoxocinas, uma vez que a maioria dos procedimentos disponíveis para a preparação dessas estruturas utiliza

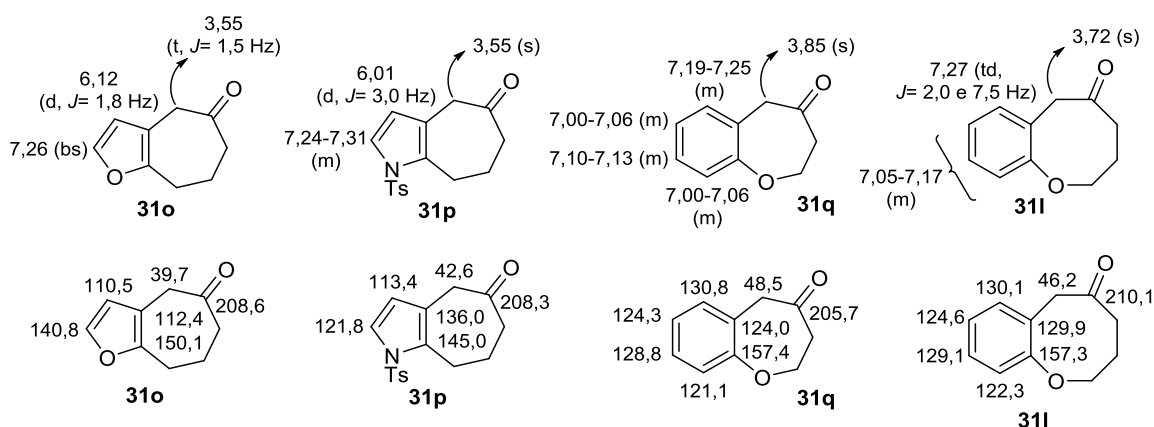
metais<sup>117-121</sup> e situações menos amenas que aquelas apresentadas na **Tabela 12** e no **Esquema 25**.

Os resultados com os substratos **19q** e **19l** estão em concordância com o mecanismo proposto por Koser e Justik (**Esquema 3**). Além disso, mostram que a presença do oxigênio em posição *orto* ao carbono migrante de alguma forma modifica a reatividade do substrato, favorecendo a formação do acetal. No trabalho anterior do grupo, também foi observada uma mudança na reatividade quando havia um oxigênio nessa posição<sup>51</sup>, como pode ser observado pela entrada 7 da **Tabela 4**.

### 1.3.3.1 Caracterização dos produtos de expansão

#### 1.3.3.1.1 Caracterização das cetonas

As cetonas **31l** e **31o-q** possuem como sinal característico no espectro de RMN-<sup>1</sup>H um singlete entre 3,55-3,85 ppm, referente aos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos próximos ao anel aromático. No composto **31o** esse sinal aparece como um tripleto pouco desdobrado, com  $J = 1,5$  Hz. No espectro de carbono, o sinal característico desses compostos é a carbonila, cujo deslocamento encontra-se em torno de 205,7 a 210,1 ppm. A **Figura 26** apresenta os sinais característicos mencionados bem como os sinais da região aromática dos compostos.



**Figura 26.** Atribuição dos principais sinais das cetonas obtidas na expansão das olefinas.

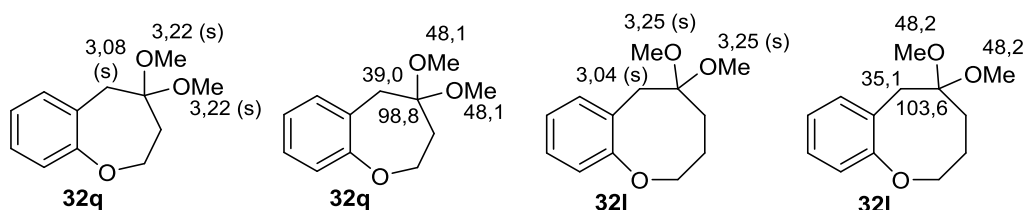
O estiramento da carbonila é observada no espectro de IV de 1699 até 1716  $\text{cm}^{-1}$ . A torção  $\text{C-C(=O)-C}$  é observada entre 1194 e 1256  $\text{cm}^{-1}$ . No caso do composto **31p**, há um sinal em 1366  $\text{cm}^{-1}$ , decorrente do estiramento assimétrico  $\text{S=O}$  do grupo protetor.

A confirmação da fórmula molecular dos compostos foi realizada através de EMAR ou análise elementar. A seguir são apresentados os valores obtidos:

- **31p**- Valor calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}]^+$ : 326,0827. Encontrado: 326,0824;
- **31q**- Valor esperado: 74,06 (% C); 6,22 (% H); 0,00 (% N). Valor obtido: 74,26 (% C); 5,97 (% H); 0,01 (% N);
- **31l**- Valor esperado: 74,98 (% C); 6,86 (% H); 0,00 (% N). Valor obtido: 74,14 (% C); 6,95 (% H); 0,07 (% N).

### 1.3.3.1.2 Caracterização dos acetais

Além dos singletos dos hidrogênios benzílicos, que aparecem em torno de 3,0 ppm, sinais que evidenciam a formação dos acetais são os singletos intensos por volta de 3,2 ppm integrando para 6, que correspondem aos hidrogênios das metoxilas. No espectro de  $\text{RMN}^{-13}\text{C}$ , os carbonos das duas metoxilas têm o mesmo deslocamento químico (de aproximadamente 48 ppm) e o carbono quaternário ao qual elas estão ligadas tem sinal por volta de 100 ppm.



**Figura 27.** Principais sinais de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos acetais.

São absorções características desses compostos no espectro de IV os sinais por volta de 1050 e 1230  $\text{cm}^{-1}$ , correspondentes ao estiramento  $\text{C-O}$  do éter, bem como as absorções em torno de 2900  $\text{cm}^{-1}$  do estiramento de  $\text{C sp}^3$ .

Os valores encontrados no EMAR que comprovam a massa molecular dos acetais formados são descritos a seguir:


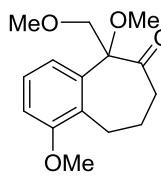
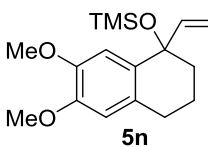
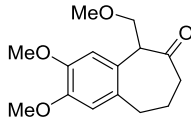
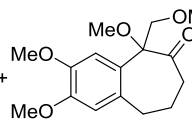
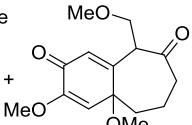
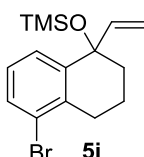
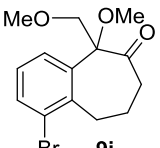
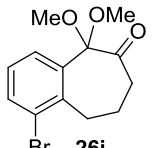
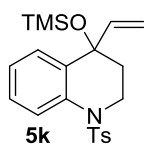
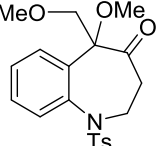
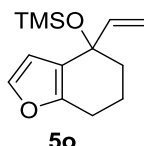
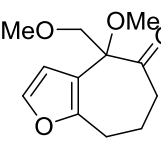
- **32q**- Valor calculado para  $[C_{12}H_{16}O_3 + Na]^+$ : 231,0997. Encontrado: 231,0985;
- **32l**- Valor calculado para  $[C_{13}H_{18}O_3 + Na]^+$ : 245,1154. Encontrado: 245,1146.

## 1.4 Conclusões

Nesse trabalho dois tipos de substratos foram submetidos ao reagente de iodo(III) HTIB: os álcoois alílicos protegidos e os benzo-metilenos heterocíclicos. As reações foram realizadas com base em trabalhos descritos na literatura<sup>39,44,51</sup>, visando-se ampliar o escopo dessas metodologias e o entendimento da química de iodo hipervalente.

No caso dos álcoois alílicos protegidos, os principais resultados foram compilados na **Tabela 13**. Após algumas modificações da metodologia inicial, obtivemos rendimentos dos produtos de expansão por volta de 70%, que são comparáveis aos observados na literatura<sup>51</sup>. Verificamos que utilizando substratos com metoxilas em *para* ao carbono migrante é necessário realizar a reação em baixas temperaturas para a obtenção de produtos de expansão. Especificamente no caso do substrato **5n**, que contém um anel aromático rico em elétrons, além dos produtos de expansão previamente relatados, obtivemos também um produto de expansão desaromatizado, em uma reação que geralmente era observada<sup>73</sup> sob a presença de solventes altamente polares e pouco nucleofílicos, como TFE e HFIP. Com os substratos **5j** e **5k**, a reação não ocorre com bons rendimentos do produto de expansão à temperatura ambiente, sendo necessário aquecimento até 50 °C. A reação do heteroaromático **5o** com HTIB não rendeu o produto desejado em quantidades apreciáveis.

**Tabela 13.** Resumo das reações dos álcoois alílicos protegidos promovidas por iodo(III)

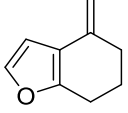
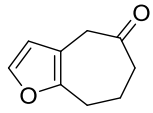
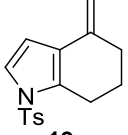
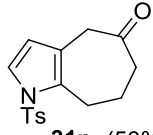
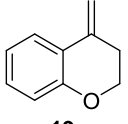
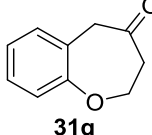
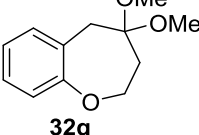
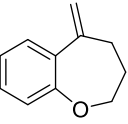
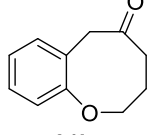
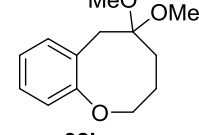
Substrato	Condições	Produtos (Rendimento)
 5m	HTIB (2,5 eq.), MeOH, 0 °C-t.a	 9m (51%)
 5n	HTIB (2,5 eq.), APTS (20 mol%), AcOEt/MeOH (2:1), -72 °C-t.a., 2 h	 6n +  9n +  20n (76%, 1:1) (10%)
 5j	HTIB (2,5 eq.), APTS (24 mol%), MeOH, 0-50 °C, 6 h	 9j +  26j (65%) (12%)
 5k	HTIB (2,5 eq.), APTS (24 mol%), MeOH, 0-50 °C, 6 h	 9k (69%)
 5o	DIB (0,9 eq.), MeOH (95 %), t.a., 2,5 h	 9o (c.a. 7%)

Analisando as reações com os benzo-metilenos (resumidas na **Tabela 14**), observamos que os rendimentos são menores do que os descritos na literatura para os substratos carbocíclicos<sup>44</sup>, ficando na faixa de 60%. Tendo em vista que a reatividade de heterocíclicos costuma ser maior que a dos carbocíclicos<sup>122</sup>, bem como as dificuldades na preparação de anéis de sete membros discutidas na introdução, considera-se que os rendimentos obtidos foram bons e que a metodologia poderá ter aplicação sintética na preparação de heterocíclicos médios. Quando o oxigênio encontra-se em *orto* ao carbono migrante, como nos compostos **19q** e **19l**, obteve-se



também o acetal. É importante frisar que a metodologia foi aplicável também à preparação de heterocíclicos de oito membros, os produtos **31i** e **32i**.

**Tabela 14.** Resumo das reações dos benzo-metilenos com HTIB

Substrato	Condições	Produto (Rendimento)		
 <b>19o</b>	HTIB (1,2 eq.) MeOH (95%) t.a., 20 min	 <b>31o</b> (64%)		
 <b>19p</b>	HTIB (1,0 eq.) MeOH (95%) t.a., 1 h	 <b>31p</b> (50%)		
 <b>19q</b>	HTIB (1,0 eq.) MeOH (95%) t.a., 20 min	 <b>31q</b> (11%)	+	 <b>32q</b> (59%)
 <b>19i</b>	HTIB (1,0 eq.) MeOH t.a., 30 min	 <b>31i</b> (55%)	+	 <b>32i</b> (19%)



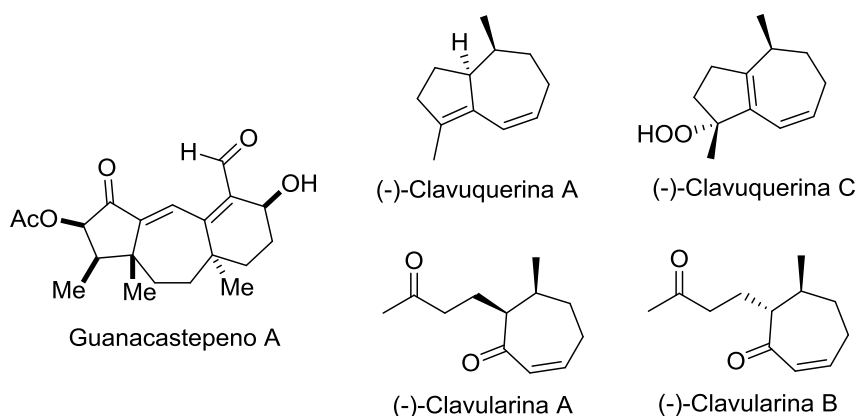
***2. Estudos visando à oxidação de octalinas e metileno-ciclo-hexanos***

---



## 2.1 Introdução

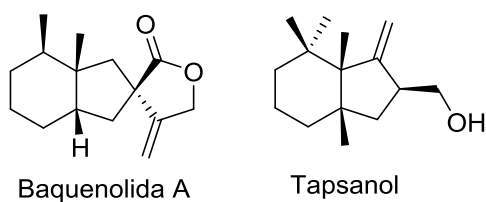
Estruturas contendo anéis de 5 e 7 membros fundidos estão presentes em produtos naturais como o guanacastepeno A e as clavuquerinas A e C (**Figura 28**). O guanacastepeno A mostrou-se um bactericida em testes por difusão de ágar.<sup>123-125</sup> Quanto às clavuquerinas A e C, elas foram isoladas do coral *Clavularia koellikeri* juntamente com as clavularinas A e B.<sup>126,127</sup> Acredita-se que a clavuquerina C seja o precursor das clavularinas A e B,<sup>126,127</sup> que mostraram-se fortemente letais ( $TC_{50}^{\ddagger} = 0,25 \mu\text{g/mL}$ )<sup>128</sup> à culturas de células infectadas com poliovírus. Esse vírus interfere na regulação do ciclo celular e, em alguns casos, pode induzir a formação de tumores cancerígenos.<sup>129</sup> Outras classes de compostos com anéis de 5 e 7 membros bastante estudadas são os sesquiterpenos guaianos<sup>130-133</sup> e daucanos (carotanos)<sup>134-136</sup>.



**Figura 28.** Produtos naturais com anéis de 5 e 7 membros fundidos.

Considerando a construção dos anéis de 5 membros, temos como modelo os sistemas *cis*-hidrindânicos, isto é, sistemas com um anel de 5 membros fundido a um anel de 6 membros por uma junção *cis*. Esses sistemas estão presentes em muitos produtos naturais, podendo-se citar como exemplos os sesquiterpenoides bacanos<sup>137,138</sup> e os tapsanos<sup>139,140</sup> (**Figura 29**).

<sup>‡</sup>  $TC_{50}$ : Concentração tóxica que faz com que os organismos cresçam 50% em relação ao grupo de controle.



**Figura 29.** Estrutura de um composto da classe dos bacanos e de um da classe dos tapsanos.

Uma abordagem interessante para a preparação de hidrindanos são os rearranjos moleculares promovidos por Tl(III), estudados por nosso grupo de pesquisa durante anos.<sup>141-145</sup> Reações de *trans*-2-decalonas com TTN (trinitrato de tálio(III)) em diclorometano forneceram sistemas *trans*-hidrindânicos com ótimos rendimento e diastereosseletividade (entradas 1-2, **Tabela 15**).<sup>141</sup> Ao utilizar *cis*-2-decalonas como material de partida, obteve-se os produtos de contração em bons rendimentos, mas com baixas régio- e diastereosseletividade (entrada 3-4).<sup>142</sup>

**Tabela 15.** Reações de *cis*- e *trans*-2-decalonas com TTN<sup>141,142</sup>

Entrada	Substrato	Condições	Produto (Razão <sup>a</sup> , Rendimento, %)
1		TTN (1,1 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 24 h	
2		TTN (1,1 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 24 h	
3		TTN (2,2 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 24 h	
4		TTN (2,2 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 24 h	

<sup>a</sup>Razão determinada por <sup>13</sup>C-RMN (Inverse Gated Decoupling), exceto para os produtos da entrada 4, cuja razão foi estimada por CG e <sup>1</sup>H-RMN. <sup>b</sup>Único estereoisômero. Configuração relativa não determinada.

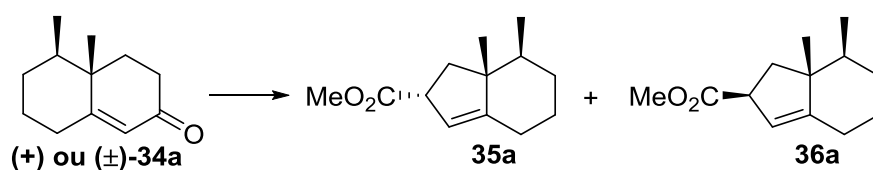
Trabalhos posteriores mostraram que o tratamento de *cis*-octalinas com TTN em metanol, trimetilortoformiato (TMOF) ou acetonitrila resulta nos *cis*-hindrindanos com rendimentos moderados (**Tabela 16**).<sup>143,144</sup>

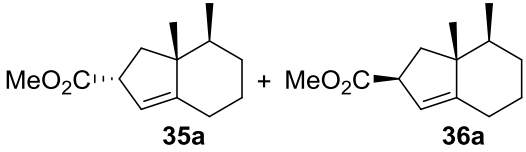
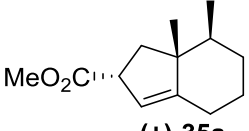
**Tabela 16.** Reações de octalinas com TTN em diferentes solventes<sup>143,144</sup>

Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento, %)
1		TTN (1,1 eq.), TMOF, t.a., 3,5 h	 (65%)
2		TTN (1,1 eq.), MeOH, AcOH (cat.), t.a., 2 h	 (40%, <i>cis:trans</i> = 1:1)
3		TTN (1,1 eq.), MeCN, 0 °C, peneira molecular 3 Å, 8 min	 (50%)
4		TTN (1,1 eq.), MeCN, 0 °C, peneira molecular 3 Å, 10 min	 (40%, <i>cis:trans</i> = 1:1)
5		TTN (1,1 eq.), MeCN, 0 °C, peneira molecular 3 Å, 30 min	 (17%)

Na síntese diastereosseletiva da (+)-baquenolida A, nosso grupo utilizou como etapa chave a contração de anel da octalona **34a** para a construção do sistema *cis*-hidrindânico.<sup>145</sup> Foi realizado um trabalho de metodologia nessa etapa, testando condições com TTN e com reagentes de iodo(III), como o DIB. Até o momento, não havia precedentes para reações de contração de octalonas usando I(III). Os melhores resultados são apresentados na **Tabela 17**.

**Tabela 17.** Oxidação de **34a** com TTN e com I(III)<sup>145</sup>

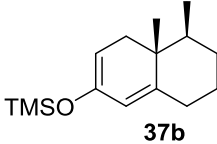
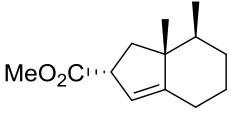
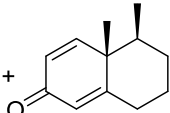
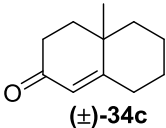
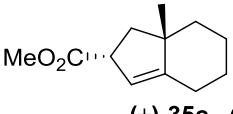
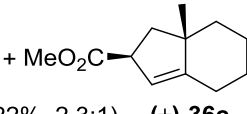
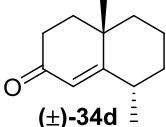
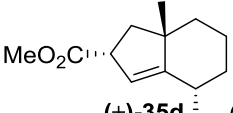
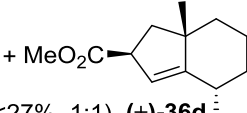
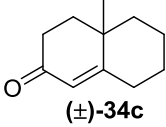
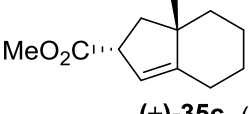
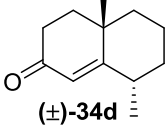
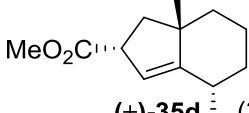
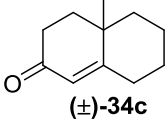
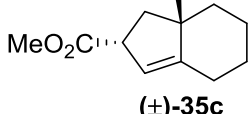
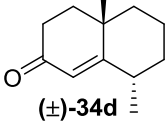
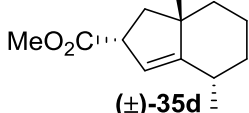


Entrada	Condições	Produto (Rendimento, %)
1	DIB (2 eq.), TMOF:MeOH (7:3), APTS (1 eq.), t.a., 1 h	 (1:1, 36%)
2	TTN (1,2 eq.), TMOF:MeOH (7:3), t.a., 10 min	 (+)-35a (59%)

Além da octalona **34a**, também foi investigada a contração de anel das octalonas **34c** e **34d** e do éter enólico **37b** (**Tabela 18**). No caso do éter, sua oxidação gerou o hidrindeno **35a** como produto minoritário e a dienona **38b** foi obtida majoritariamente. Quanto às octalonas **34c** e **34d**, cuja oxidação com TTN havia sido estudada por Mincione e colaboradores<sup>146</sup>, as condições testadas por nosso grupo foram mais eficientes apenas no caso de **34d** (entrada 5).



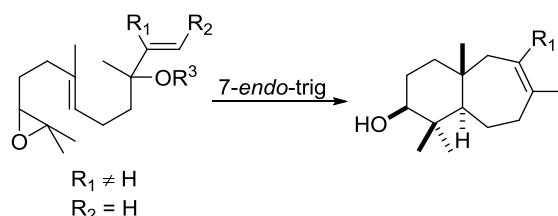
**Tabela 18.** Oxidação das octalonas **34c** e **34d** e do éter enólico **37b** usando I(III) ou Tl(III)<sup>145</sup>

Entrada	Substrato	Condições	Produto (Rendimento, %)
1	 <b>37b</b>	TTN (1,2 eq.), TMOF:MeOH (7:3), t.a., 10 min	 <b>(+)-35a</b> (31%) +  <b>(+)-38b</b> (43%)
2	 <b>(±)-34c</b>	DIB (2 eq.), TMOF, APTS (1 eq.), -40-0 °C, 3,5 h	 <b>(±)-35c</b> (22%, 2,3:1) +  <b>(±)-36c</b>
3	 <b>(±)-34d</b>	DIB (2 eq.), TMOF, APTS (1 eq.), 0 °C, 4 h	 <b>(±)-35d</b> (<27%, 1:1) +  <b>(±)-36d</b>
4	 <b>(±)-34c</b>	TTN (1,2 eq.), TMOF/MeOH (7:3), t.a., 10 min	 <b>(±)-35c</b> (14%)
5	 <b>(±)-34d</b>	TTN (1,1 eq.), TMOF/MeOH (7:3), t.a., 10 min	 <b>(±)-35d</b> (32-48%)
6	 <b>(±)-34c</b>	TTN (1,2 eq.), TMOF/MeOH (4:3), 0 °C, 30 min	 <b>(±)-35c</b> (44%) <sup>146</sup>
7	 <b>(±)-34d</b>	TTN (1,2 eq.), TMOF/MeOH (4:3), 0 °C, 30 min	 <b>(±)-35d</b> (61%) <sup>146</sup>

Em relação à preparação dos anéis de 7 membros, além das metodologias citadas na Parte 1, foi publicada recentemente uma abordagem envolvendo a ciclização de epoxipoliprenos catalisada por titanoceno(III) que fornece anéis de 7 membros em excelente rendimento e de forma regioseletiva<sup>147</sup>. Para substratos com substituintes em R<sub>1</sub> e com R<sub>2</sub> = H (**Tabela 19**), a reação ocorre por uma ciclização 7-

*endo-trig*. Os autores observaram que a configuração do alqueno não influencia na estereoquímica da ciclização. As biciclições fornecendo anéis de 7 membros fundidos a anéis de 6 membros são apresentadas a seguir.

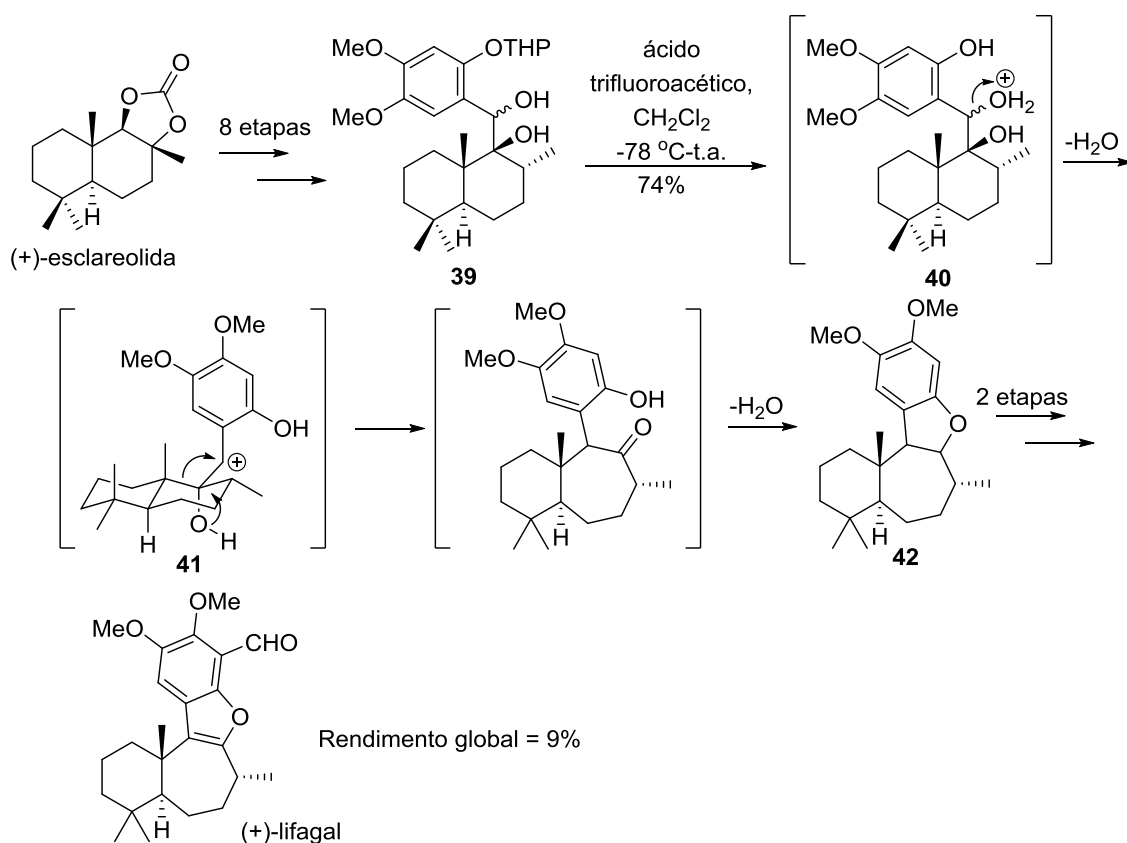
**Tabela 19.** Ciclições de epoxipoliprenos catalisadas por titanoceno(III)<sup>148</sup>



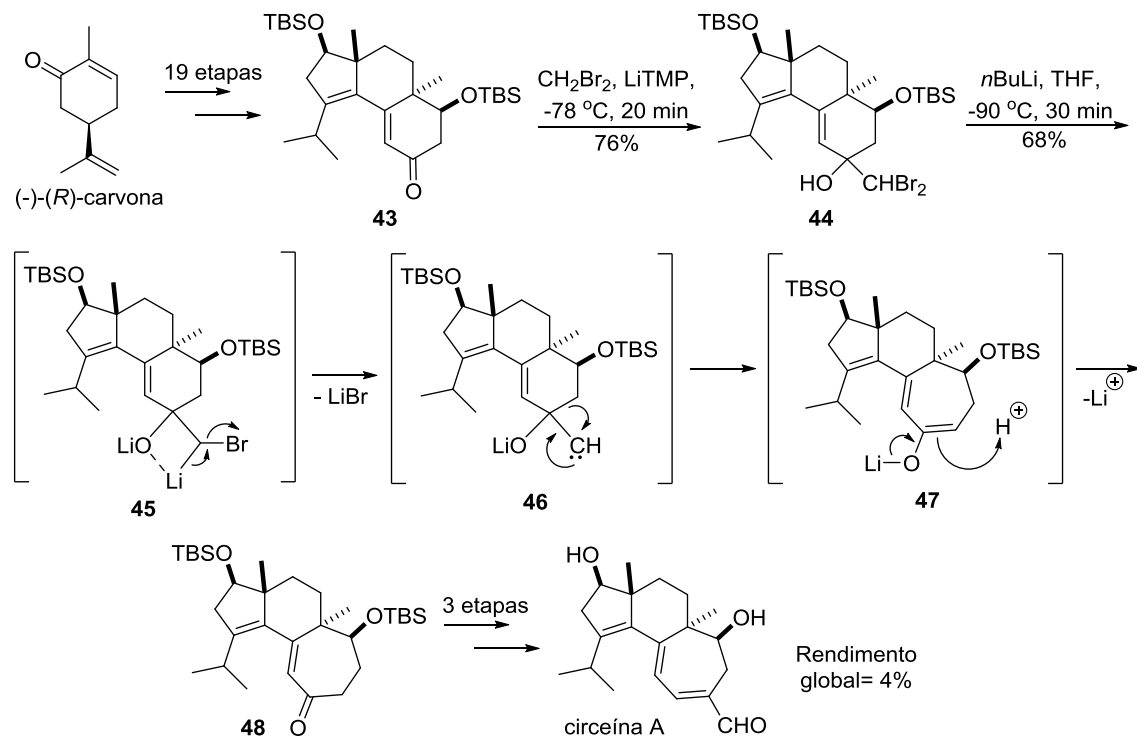
Entrada	Substrato	Produto* (Rendimento, %)
1		54%
2		77%

\*Condições. 1)  $[TiCl_2Cp_2]$  (0,2 eq.), pó de Mn (8 eq.), THF desoxigenado, sob atmosfera de Ar, 15 min. 2) Substrato, 2,4,6-colidina (7 eq.),  $Me_3SiCl$  (4 eq.), THF, 16 h.

Outro exemplo de formação de anel de 7 membros é o rearranjo do tipo pinacol, aplicado em duas sínteses do (+)-lifagal publicadas em 2010<sup>149,150</sup>. Na abordagem de George e colaboradores<sup>149</sup>, a (+)-esclareolida fornece após 8 etapas o intermediário **39**, que é desprotegido para fornecer **40**. O composto **40** sofre uma desidratação, gerando o carbocátion **41** que, após um rearranjo e uma desidratação, resulta no intermediário **42**. O (+)-lifagal é obtido em 2 etapas subsequentes. Uma abordagem muito similar para a síntese desse produto foi publicada posteriormente por Alvarez-Manzaneda e colaboradores<sup>150</sup>.

Esquema 26<sup>148</sup>

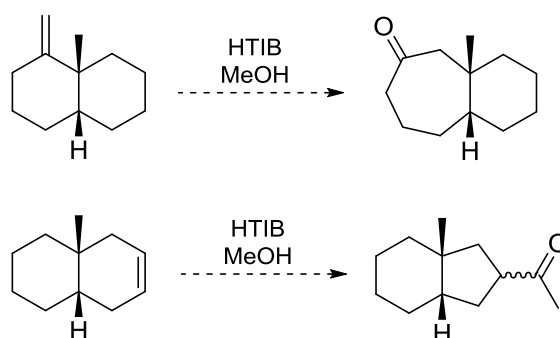
Utilizando uma reação de expansão de anel por rearranjo de carbeno como etapa chave, Gademann e colaboradores sintetizaram a cirneína A<sup>151</sup>. Nessa abordagem, os autores partiram da (*R*)-carvona, obtendo o intermediário **43** após 19 etapas. A adição de dibromo-metano à carbonila de **43** fornece o dibromo-metil-ciclo-hexanol **44**, o qual, pela adição de *n*-butil-lítio, forma o  $\beta$ -óxido carbenóide **45** por uma troca lítio-bromo. Esse carbenóide decompõe-se lentamente via o  $\beta$ -óxido carbeno **46**, gerando o enolato **47**. Após uma protonação, o enolato **47** se converte à ciclo-heptanona **48**.<sup>152,153</sup> Desse intermediário, a cirneína A é obtida após 3 etapas.



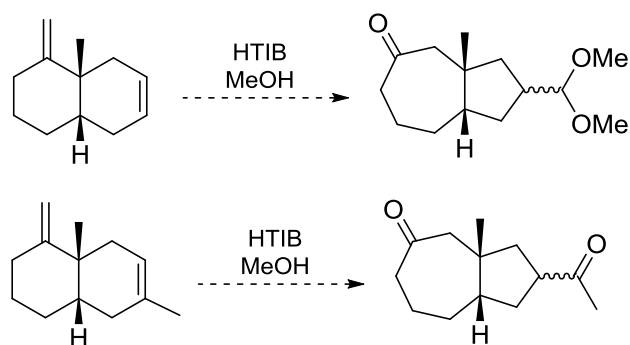
Esquema 27<sup>151</sup>

## 2.2 Objetivos

Em um primeiro momento, pretende-se estudar reações de oxidação de substratos bicíclicos de 6 membros fundidos (**Esquema 28**), visando reações de expansão e de contração de anel promovidas por iodo(III). O desenvolvimento da metodologia está embasado nos trabalhos de Koser e Justik<sup>43,44</sup> (Parte 1, **Esquema 3**) e nos descritos por nosso grupo de pesquisa<sup>143,144</sup> (Parte 2, **Tabela 16**).



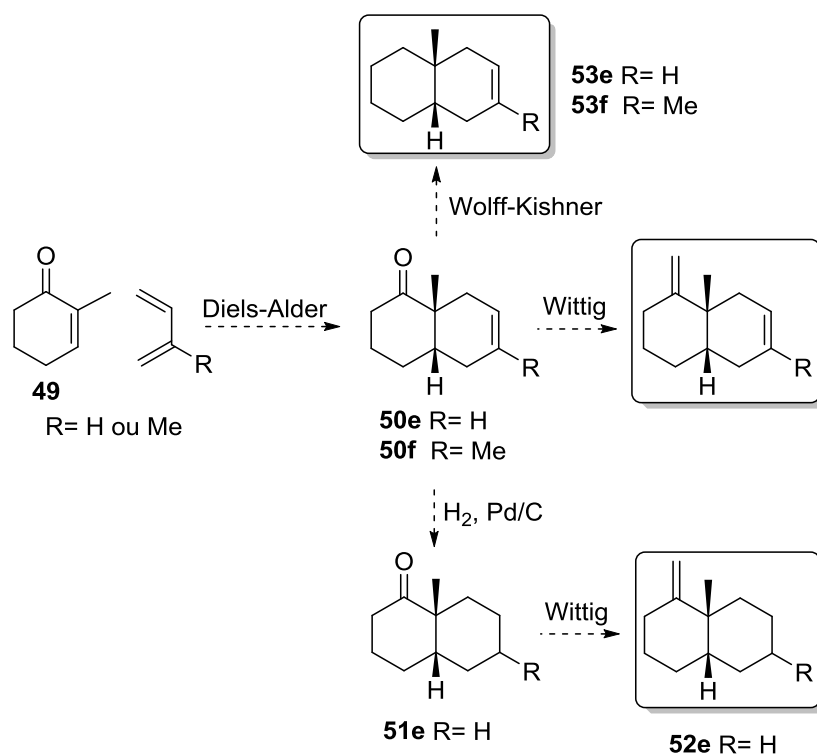
Uma vez otimizadas as condições para tais substratos, o objetivo será realizar reações de contração e de expansão de anel na mesma molécula, visando a formação de anéis de 5 e 7 membros fundidos em uma única etapa (**Esquema 29**).



## 2.3 Resultados e Discussão

### 2.3.1 Preparação dos substratos

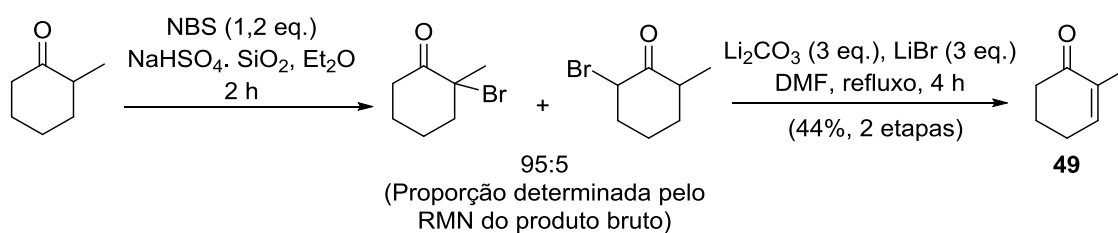
O plano para a preparação dos substratos é apresentado no **Esquema 30**. Utilizando procedimentos previamente descritos pelo Dr. Tiago Vieira<sup>143,154</sup> e pela Dra. Vânia Carneiro<sup>144,155</sup>, as *cis*-octalonas **50e** e **50f** seriam obtidas por meio de reações de Diels-Alder entre a 2-metil-ciclo-hex-2-enona (**49**) e os dienos 1,3-butadieno ou 2-metil-1,3-butadieno. Os substratos de interesse seriam então alcançados pelas reações de Wittig, Wolff-Kishner e hidrogenação catalítica das *cis*-octalonas **50e** e **50f**.



Esquema 30

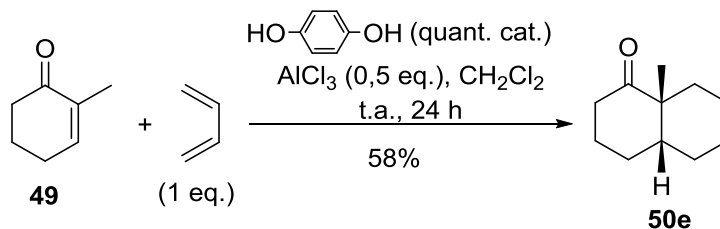
Apesar de ser um reagente comercial, a 2-metil-ciclo-hex-2-ona **49** foi preparada pela  $\alpha$ -bromação da 2-metil-ciclo-hexanona seguida de desidro-halogenação, conforme mostrado no **Esquema 31**. Em comparação com o procedimento clássico para a  $\alpha$ -bromação da 2-metil-ciclohexanona<sup>14,15</sup>, que utiliza NBS em  $\text{CCl}_4$  sob refluxo durante 13 h, o procedimento que utiliza o catalisador de

$\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ <sup>16,17</sup> tem como vantagens: a) redução do tempo reacional para apenas 2 h; b) substituição do solvente clorado por éter; e c) uso de condições mais amenas, uma vez que não é necessário refluxo. O produto contaminado com 5% de 2-bromo-6-metilciclo-hex-2-enona foi filtrado e submetido à desidro-bromação em DMF. Após uma destilação, obteve-se 44% da 2-metil-ciclohexen-2-enona (**49**) (o esperado era 78%<sup>155</sup>). Apesar do baixo rendimento alcançado, o composto **49** foi obtido em quantidade suficiente para a continuidade das reações.

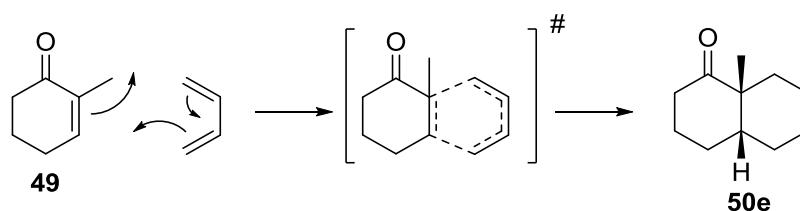


Esquema 31

A preparação da *cis*-octalona **50e** foi realizada pela Diels-Alder entre a enona **49** e o 1,3-butadieno (**Esquema 32**) catalisada pelo  $\text{AlCl}_3$ <sup>154-156</sup>. O mecanismo dessa reação consiste em uma cicloadição [4+2] que ocorre de forma concertada e é favorecida por um estado de transição aromático tendo seis elétrons  $\pi$  deslocalizados (**Esquema 33**). Os orbitais de fronteira envolvidos são o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo. O 1,3-butadieno, cuja conformação mais estável é a *s-trans*, assume a conformação *s-cis* para a melhor interação com os orbitais de fronteira do dienófilo.

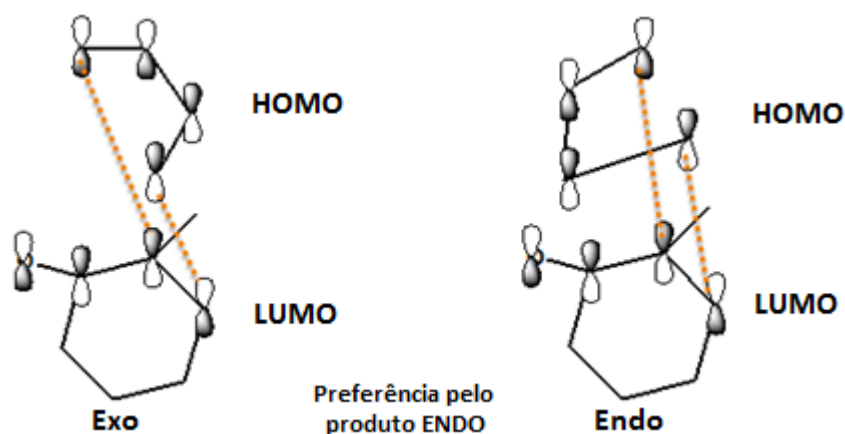


Esquema 32



Esquema 33

O produto endo é favorecido por interações ligantes de orbitais que não formam as ligações  $\sigma$  do produto, mas que ajudam a estabilizar o estado de transição (**Figura 30**). No caso do procedimento usado, a reação de Diels-Alder ocorre em temperatura ambiente devido à presença do  $\text{AlCl}_3$  como catalisador. Esse ácido de Lewis se liga à carbonila do dienófilo, diminuindo a energia de seu LUMO (que implica em aumento de sua eletrofilicidade) e assim estabiliza o estado de transição, reduzindo a energia de ativação.

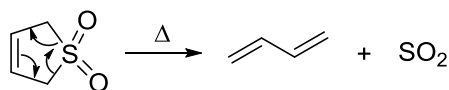


**Figura 30.** Interações entre os orbitais de fronteira do dieno e do dienófilo, mostrando a preferência pelo produto endo.

No laboratório adquirimos um cilindro de 1,3-butadieno para preparar **50e**. Utilizou-se uma pequena quantidade do gás do cilindro e o mesmo ficou estocado durante cerca de três meses. Quando se precisou utilizá-lo novamente, não havia mais gás, provavelmente devido à dimerização do composto. Como alternativa ao cilindro de 1,3-butadieno (cuja importação pela Biogênese-Sigma-Aldrich, quando solicitamos em 2013, estava suspensa), encontramos descrições de uso do 3-sulfoleno para a geração do dieno *in situ* por aquecimento<sup>157,158</sup>, como mostrado no **Esquema 34**. As

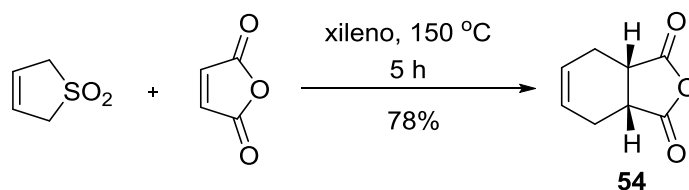


vantagens do uso desse reagente seriam: a) fácil manuseio, uma vez que ele é sólido; b) menor toxicidade quando comparado ao 1,3-butadieno; e c) o fato de não ser inflável.<sup>159,160</sup>



Esquema 34

Para testar o 3-sulfoleno, reproduziu-se a preparação do composto **54**<sup>157</sup> (Esquema 35). Nesse procedimento utiliza-se refluxo (outros procedimentos utilizam tubo selado) e o uso de solvente seria dispensável, mas para evitar polimerizações emprega-se xileno.



Esquema 35

Como o produto foi obtido em bom rendimento (78%, esperado: 93-97%) e com pureza suficiente para dispensar purificação posterior, aplicou-se o mesmo procedimento para a preparação de **50e**. No entanto, mesmo mantendo a reação sob refluxo durante toda a noite, obteve-se apenas a recuperação de **49**.

Tentou-se gerar o 1,3-butadieno *in situ* pelo aquecimento de uma porção de 3-sulfoleno contida em um balão a parte, conforme mostra a **Figura 31**. Na aparelhagem montada para a reação, visava-se que o 1,3-butadieno gerado fosse carregado pelo vácuo da trompa d'água até o dedo frio, onde seria condensado para então cair no balão reacional. O balão de segurança foi colocado para possibilitar a recuperação da mistura reacional, caso a mesma fosse carregada pelo vácuo. Esse procedimento, entretanto, levou à obtenção do produto em apenas 19% de rendimento (Esquema 36).

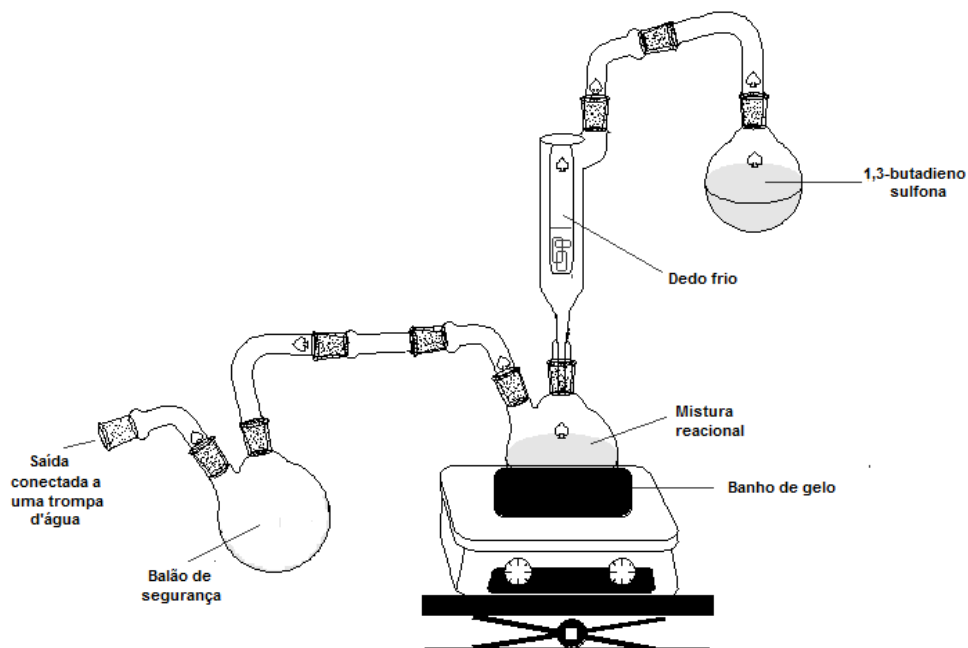
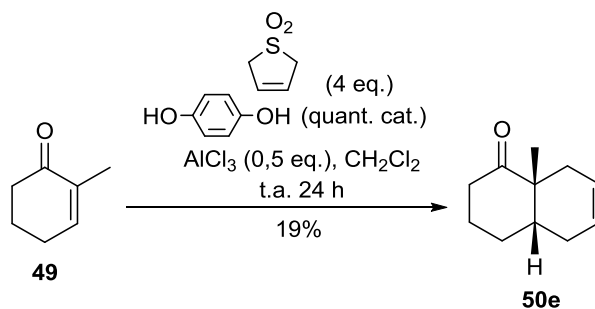


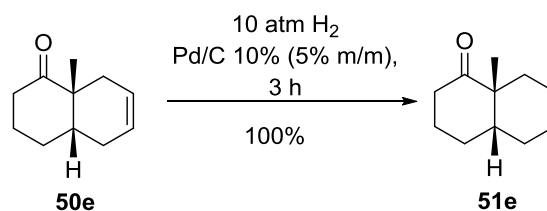
Figura 31. Aparelhagem usada para a preparação de **9** pela geração de 1,3-butadieno *in situ*.



Esquema 36

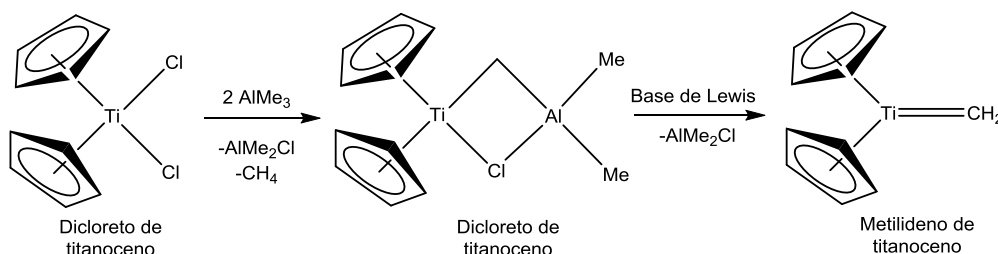
Portanto, a tentativa de utilizar o 3-sulfoleno não foi satisfatória e devido aos problemas para a obtenção do dieno pelo procedimento clássico, as reações subsequentes com **50e** ficaram limitadas às quantidades que tínhamos obtido até o momento.

O composto **51e** foi preparado pela redução do composto **50e** com H<sub>2</sub> utilizando Pd/C como catalisador (Esquema 37)<sup>161</sup>.

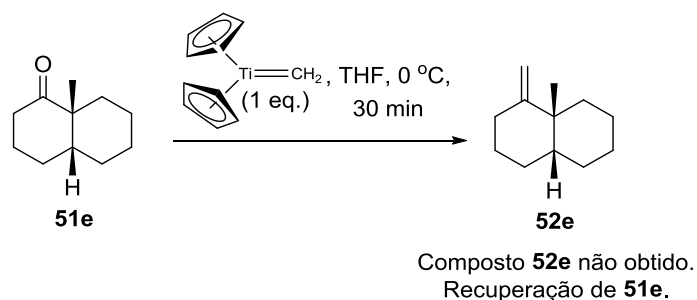


Esquema 37

Para a obtenção da olefina **52e**, inicialmente tentou-se a reação de **51e** com o reagente de Tebbe (**Esquema 34**)<sup>155</sup>. O reagente de Tebbe pode ser obtido da reação entre o dicloreto de titanoceno e trimetil-alumínio (**Esquema 38**), mas por ser um composto estável em solução, está disponível comercialmente.<sup>162,163</sup> Quando em presença de uma base de Lewis, esse composto forma o metilideno de titanoceno, capaz de reagir com uma grande variedade de compostos carbonílicos, como cetonas, aldeídos, ésteres, tioésteres, amidas, carbonatos e uréias.<sup>163</sup> As grandes vantagens do reagente de Tebbe em relação às ilidas de fósforo são a sua maior reatividade, menor impedimento estérico e sua não basicidade.<sup>162-164</sup>

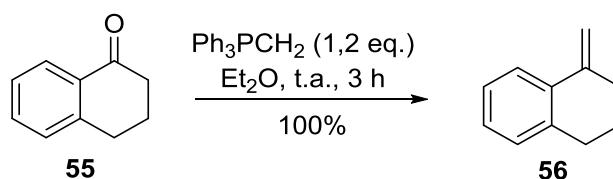
Esquema 38<sup>155</sup>

Entretanto, apesar da versatilidade do reagente de Tebbe, sua reação com o composto **51e** resultou na recuperação do material de partida (**Esquema 39**).



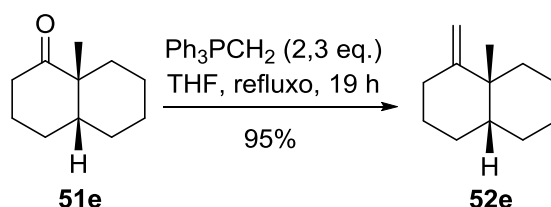
Esquema 39

Decidimos então utilizar a reação de Wittig (explicada no item **1.3.1.4** da parte 1), mas antes de realizá-la com o substrato **51e** resolvemos testá-la com um procedimento descrito na literatura<sup>64</sup> para a olefinação da  $\alpha$ -tetralona (**55**). O rendimento da reação foi excelente e o produto dispensou purificação, comprovando que a secagem do sal de fosfônio e a formação do ilídeo estavam adequados (**Esquema 40**).



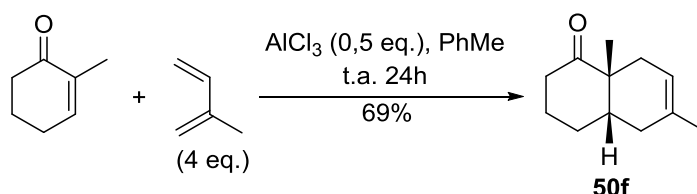
Esquema 40

Para a preparação de **52e**, utilizamos um procedimento descrito<sup>165</sup> para um composto de estrutura similar ao **51e**, que é um pouco diferente do testado no **Esquema 40**. Obteve-se assim o produto esperado em um ótimo rendimento (95%, **Esquema 41**).



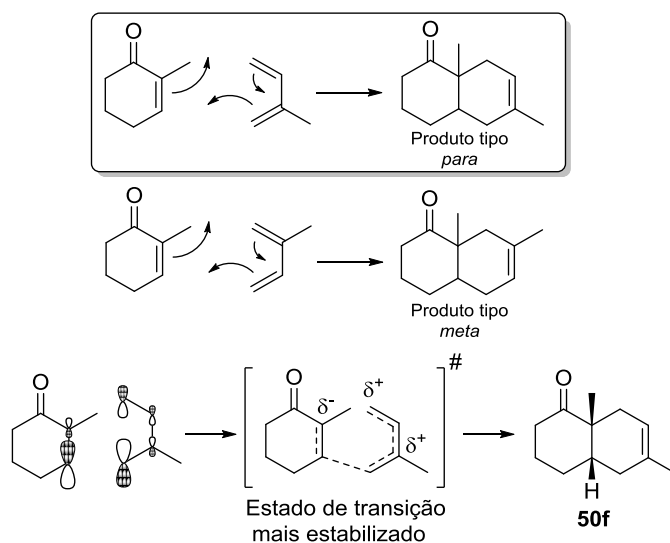
Esquema 41

Analogamente à preparação de **50e**, o composto **50f** foi preparado por uma reação de Diels-Alder da 2-metilciclo-hex-2-enona com o isopropeno, usando cloreto de alumínio como catalisador (**Esquema 42**)<sup>14, 17, 18</sup>. Tanto o dieno quanto o dienófilo usados nessa reação são assimétricos, havendo assim duas possibilidades de produto (**Esquema 43**).



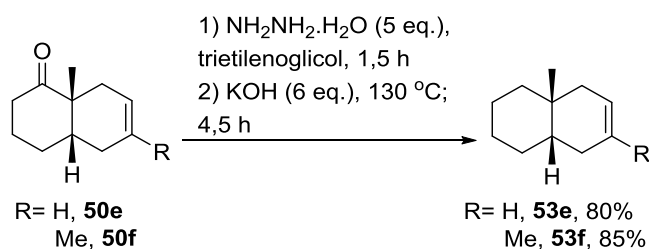
**Esquema 42**

Nesse caso, o mecanismo é concertado, mas não sincronizado, o que significa que embora a quebra e a formação das ligações seja simultânea, algumas ligações estão mais formadas que outras no estado de transição, o que determina a regioseletividade da reação. Para verificar qual dos produtos é majoritário (o tipo *para* ou tipo *meta*, **Esquema 43**), podemos desenhar um mecanismo iônico passo a passo (o que consiste em uma simplificação), definindo qual final do dieno irá reagir com qual final do dienófilo e avaliando o estado de transição de ambas as reações. O produto majoritário será aquele derivado do estado de transição mais estável (com a melhor distribuição de cargas parciais).



**Esquema 43**

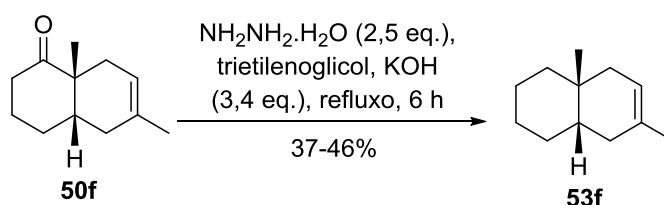
Como mencionado, os compostos **53e** e **53f** foram preparados anteriormente em nosso grupo<sup>143,154,155</sup> por reações de Wolff-Kishner. Após otimizações, Vieira obteve os produtos **53e** e **53f** em 85% e 80% de rendimento, respectivamente (**Esquema 44**).



**Esquema 44**<sup>143,154</sup>

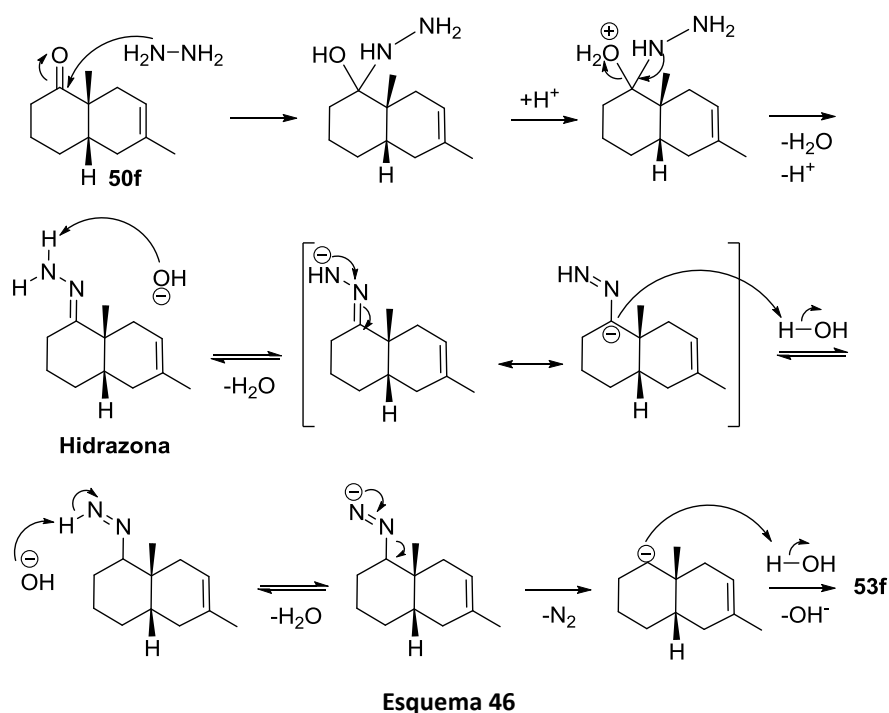
Entretanto, Carneiro realizou a mesma reação com **50f**, obtendo 30% de rendimento na reação<sup>155</sup>. Sugere-se que o baixo rendimento possa ser decorrente da volatilidade de **53f**, que evaporaria durante a remoção de solvente de extração e após a purificação do composto por coluna cromatográfica. Carneiro não otimizou essas condições porque obteve **53f** em quantidade suficiente para seus testes.<sup>155</sup>

Quando reproduzimos a reação do **Esquema 44**, também obtivemos baixos rendimentos (em torno de 20%). Aplicou-se então um procedimento descrito na literatura<sup>166</sup> em que a base e a hidrazina são adicionadas simultaneamente, em quantidades menores que as utilizadas anteriormente em nosso grupo e com aquecimento sem refluxo após 1,5 h de reação para a remoção da hidrazina. Com tal protocolo, obteve-se o produto **53f** com rendimentos de apenas 37-46% (**Esquema 45**), mas em quantidade suficiente para a realização de alguns testes de expansão de anel.



**Esquema 45**

A primeira etapa do mecanismo de formação de **53f** (**Esquema 46**) é a reação da cetona com a hidrazina, conduzindo à hidrazona. Posteriormente, a hidrazona é desprotonada pelo KOH. A protonação do carbânion formado resulta em um azo composto que quando atacado novamente por base gera um ânion. Em altas temperaturas, esse ânion sofre perda irreversível de N<sub>2</sub> (etapa que consiste na força motriz da reação) e forma um ânion alquila. Após protonação, esse ânion resulta no composto **53f**.

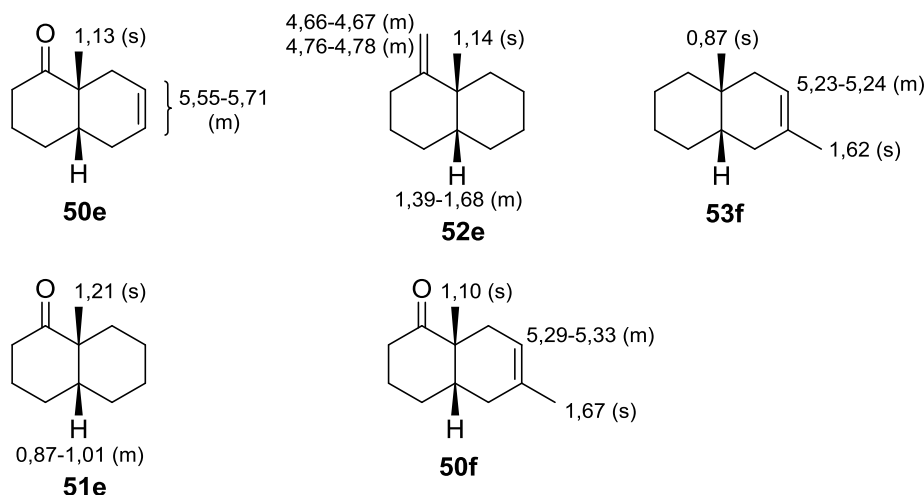


### 2.3.2 Caracterização dos compostos 50-52e, 50f e 53f

A caracterização dos compostos apresentados no item anterior foi realizada através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e da comparação dos dados espectroscópicos com os da literatura<sup>143,144,154-156,167</sup>.

A **Figura 32** apresenta a atribuição dos principais sinais do espectro de RMN de <sup>1</sup>H dos derivados de *cis*-octalinas. As metilas das junções de anel apresentaram-se como singletos, tendo deslocamentos de 1,10-1,21 ppm nos compostos **50-52e** e 50f e deslocamento de 0,87 ppm no composto **53f**. As metilas ligadas ao carbono sp<sup>2</sup> apareceram como singletos com δ de 1,62-1,67 ppm. Os hidrogênios das duplas

ligações endocíclicas foram observados como multipletos na faixa de 5,23 a 5,71 ppm. Quanto ao alqueno **52e**, seus hidrogênios olefínicos apresentaram-se como dois multipletos na região de 4,66 a 4,78 ppm.



**Figura 32.** Principais sinais do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **50-52e**, **50f** e **53f**

Na redução do composto **50e** ao **52e** observa-se que no espectro de RMN- $^1\text{H}$  o multipletto na faixa de 5,55 a 5,71 ppm desaparece, bem como os sinais em 123,2 e 124,4 ppm, correspondentes aos carbonos da dupla ligação.

Quando a cetona **51e** é transformada na olefina **52e**, o sinal da carbonila em 215,4 ppm é substituído pelos sinais em 107,6 e 153,4, correspondentes aos carbonos da dupla ligação.

A ocorrência da Wolff-Kishner para a formação de **53f** é confirmada pela ausência do sinal da carbonila na região de 215 ppm do seu espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ .

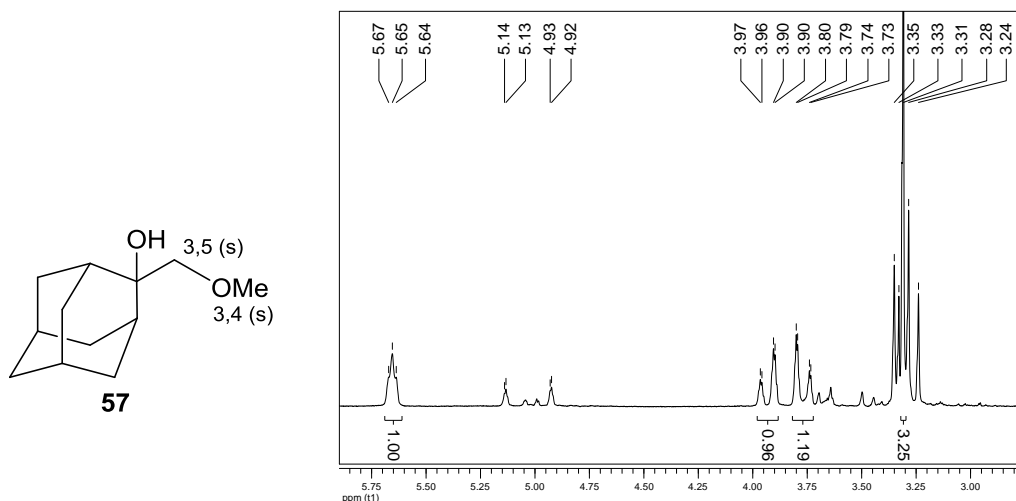
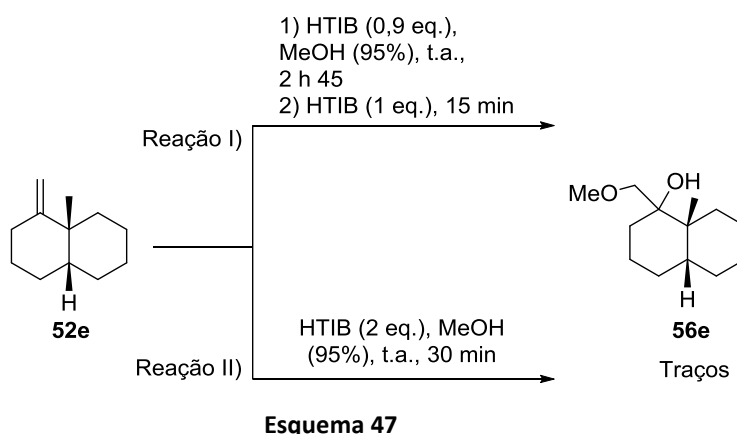
### 2.3.3 Reações de **52e** e **53f** com iodo(III)

#### 2.3.3.1 Testes visando à expansão de anel de **52e**

Visando à expansão de anel do substrato **52e**, o mesmo foi submetido às condições reacionais descritas por Koser e Justik<sup>44</sup> (**Esquema 47**, reação I). Como após 2 h 45 de reação não houve consumo do material de partida, acrescentou-se mais 1 equivalente de HTIB. Obteve-se assim uma mistura que mesmo após 2 colunas



cromatográficas não rendeu frações puras. No entanto, foi possível perceber no espectro de RMN-<sup>1</sup>H de algumas dessas frações sinais característicos do que poderia ser o produto de adição **56e**, isto é, um singlete em 3,31 ppm, correspondente aos hidrogênios da metoxila, e dois duplos dubletos em 3,77 e 3,95 ppm, que corresponderiam aos hidrogênios metilênicos vizinhos à metoxila. Os sinais do espectro de **56e** foram comparados com os do composto **57**, disponível na literatura<sup>168</sup> (Figura 33).



**Figura 33.** À esquerda, sinais dos hidrogênios metilênicos e da metoxila do composto **57**<sup>168</sup>, usado como modelo para os sinais esperados para **56e**. À direita, sinais observados nos espectros de algumas amostras que poderiam ser de **56e** (RMN-<sup>1</sup>H, 200 MHz). 3,31 (s, -CH<sub>3</sub>O); 3,77 e 3,95 (dd, J= 2,0 e 12,0 Hz, -CH<sub>2</sub>OMe).

A reação de **52e** com HTIB em MeOH foi então repetida usando-se 2 equivalentes do iodo(III) logo no início (reação II, **Esquema 47**). Após duas colunas cromatográficas, duas frações apresentaram sinais mais nítidos do que pode ser o

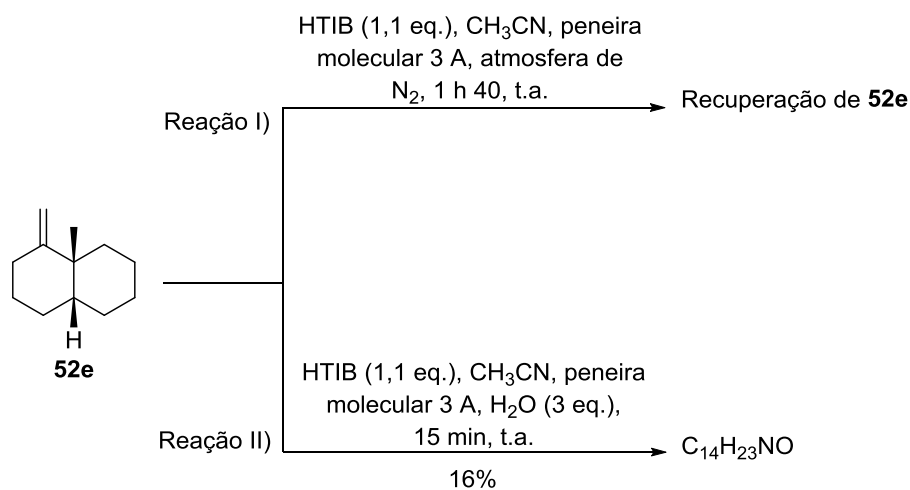
produto de adição **56e**, mas ainda assim não foi possível obter esse produto puro e em quantidades apreciáveis.

Baseando-se em nossa experiência anterior com reações de oxidação de 1,2-dihidronaftalenos promovidas por iodo(III)<sup>105</sup>, foram testadas as cinco condições descritas na **Tabela 20** utilizando-se uma pequena quantidade de substratos (0,1 mmol). Com essa varredura, o espectro de RMN-<sup>1</sup>H e os cromatogramas dos produtos brutos indicaram que as condições que pareceram mais promissoras foram as das entradas 1 e 6.

**Tabela 20.** Varredura de condições reacionais visando à expansão de **52e** com HTIB

Entrada	Reagentes e Condições	Resultado
1	HTIB (1 eq.), CH <sub>3</sub> CN anidro, peneira molecular 3A, atmosfera de N <sub>2</sub> , 40 min, t.a.	CCD com 3 manchas. Cromatograma de CG indicou um pico com intensidade relativa por volta de 15 s, além de material de partida e PhI. No espectro de RMN- <sup>1</sup> H, sinais característicos do PhI, do material de partida, além do sinal de uma metila e de dois dubletos (um deles em 3,56-3,60 ppm e outro em 4,13-4,08 ppm) que poderiam ser de um produto de expansão ou de um produto de adição. A análise por CG-EM mostrou que uma fração com tempo de retenção de 9,02 s tinha um pico de <i>m/z</i> 180, que poderia ser o íon molecular do produto de expansão esperado.
2	HTIB (1 eq.), TFE, 20 min, t.a.	CCD com 4 manchas fracas, não foram realizadas outras análises no produto bruto.
3	HTIB (1 eq.), HFIP, 15 min, t.a.	CCD com três manchas, sendo uma delas do material de partida. O espectro de RMN- <sup>1</sup> H não se mostrou conclusivo. A análise de CG-EM indicou a presença de PhI e material de partida, mas não se observou picos cuja <i>m/z</i> pudesse ser relacionada ao íon molecular do produto de expansão esperado.
4	HTIB (1 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : HFIP (4:1), 15 min, t.a.	CCD com duas manchas, sendo uma delas com o mesmo R <sub>f</sub> do material de partida. O espectro de RMN- <sup>1</sup> H não foi conclusivo. A análise de CG-EM indicou a presença de material de partida e PhI, mas não foram observados picos cuja <i>m/z</i> pudesse ser relacionada ao íon molecular do produto expandido.
5	HTIB (1 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : TFE (4:1), 20 min, t.a.	CCD com 4 manchas fracas, não foram realizadas outras análises no produto bruto.
6	HTIB (1 eq.), MeOH anidro, 30 min, t.a.	CCD com 4 manchas, sendo uma delas bastante intensa. O espectro de RMN- <sup>1</sup> H indicou material de partida e PhI, além de outros picos na região entre 3 e 4 ppm que poderiam ser de um produto de adição.

Como a reação com MeOH fora testada anteriormente e indicou sobretudo o produto de adição, decidiu-se realizar a reação de **52e** em acetonitrila usando duas condições diferentes: uma anidra e a outra com adição de água (**Esquema 48**). O acréscimo de água visa reproduzir a presença da água de hidratação do Tl(III), que poderia facilitar a expansão de anel.



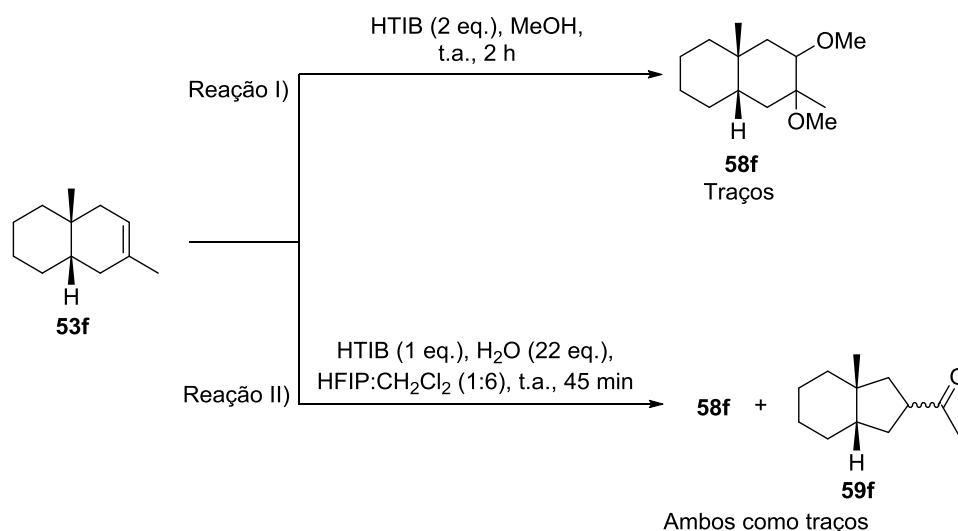
**Esquema 48**

A análise de CG do produto bruto da reação I mostrou sobretudo material de partida. Já as análises de uma das frações da reação II sugerem a formação de um composto de fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO (fórmula deduzida pelo **EMBR** e pelo **EMAR**). A estrutura desse produto não foi estudada com mais detalhes, mas a presença de um nitrogênio sugere uma adição de acetonitrila, um resultado pouco comum.

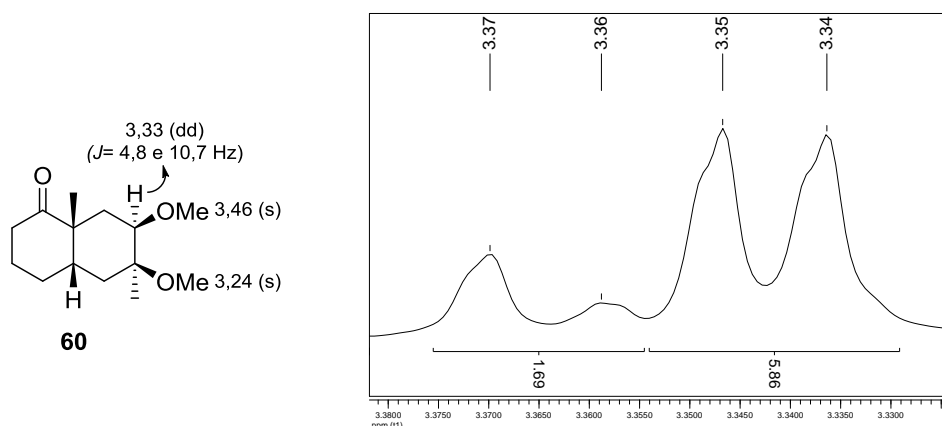
Diante das tentativas frustradas de expansão de anel do composto **52e** e das dificuldades encontradas em sua preparação, decidiu-se abandonar os testes com esse substrato.

## 2.3.3.2 Testes visando à contração de anel de 53f

Com relação ao substrato **53f**, os testes realizados com iodo(III) se encontram no **Esquema 49**. A CCD durante as reações I e II mostrou apenas duas manchas fortes, que após a finalização da reação com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> tornaram-se pouco intensas. Mudou-se a forma de finalizar a reação, realizando a remoção do solvente por evaporação, mesmo assim o problema permaneceu. Tanto na reação I quanto na II foram observados dois singletos em 3,34 e 3,35 ppm, característicos de metoxilas, e sinais na região de 3,36-3,37 ppm, que poderiam conter o hidrogênio de -CHOMe, sugerindo a formação de um produto de adição como **58f** (**Figura 34**). O composto **60**<sup>144,154</sup> foi utilizado como modelo para os deslocamentos químicos do suposto **58f**.

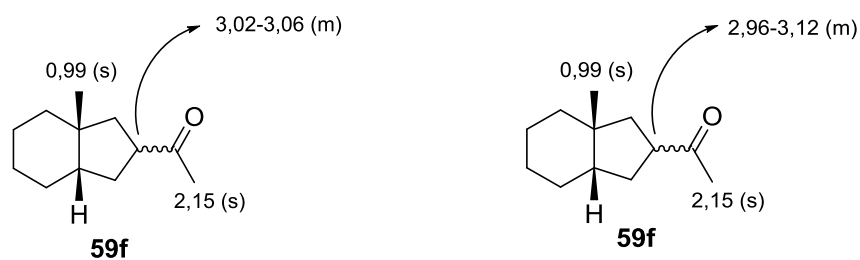


Esquema 49



**Figura 34.** À esquerda, sinais característicos do composto **60**<sup>144,154</sup>, similar ao produto de adição **58f**. À direita, expansão com sinais do possível produto de adição **58f** (RMN-<sup>1</sup>H, 200 MHz). 3,34 e 3,35 ppm (s, -OCH<sub>3</sub>), 3,37 ppm (-CHOMe).

Algumas frações da reação II mostraram picos no espectro de RMN- $^1\text{H}$  que provavelmente são do produto de contração esperado **59f** (Figura 35).



**Figura 35.** À esquerda, sinais característicos do composto **59f**<sup>154</sup>. À direita, sinais observados no espectro de algumas frações da reação II.

Em vista das tentativas frustradas de contração de anel de **53f** e das dificuldades encontradas em sua preparação, decidiu-se abandonar essa parte do projeto.

## 2.4 Conclusões

Nessa parte do trabalho foram preparados os substratos **52e** e **53f** partindo da 2-metilciclo-hex-2-enona e dos dienos 1,3-butadieno e isopreno. Dentre os intermediários obtidos, é importante citar as octalonas **50e** e **50f**, chaves para a preparação de outros substratos passíveis de contração e expansão de anel.

Foram realizados alguns testes visando ao rearranjo oxidativo de **52e** e de **53f**, sendo obtidos traços do que poderiam ser produtos de adição e contração desses substratos. Esses resultados indicam a necessidade de estudar mais condições para as reações de expansão e contração de anel com esses substratos. Uma alternativa seria substituir o reagente de iodo hipervalente pelo DIB, que resultou na contração de octalonas, ainda que em baixos rendimentos<sup>145,155</sup>.

Embora não seja ambientalmente correto e apresente alta toxicidade, os sais de Tl(III), sobretudo o TTN, também poderiam ser testados, tendo em vista as vantagens que a implementação de uma metodologia de contração e expansão de anel simultâneas poderão trazer para a síntese de produtos naturais.

### ***3. Parte Experimental***

---





### 3.1 Informações Gerais

Os reagentes disponíveis comercialmente foram utilizados sem purificação prévia, as exceções foram a  $\alpha$ -tetralona e o NBS. A  $\alpha$ -tetralona foi purificada por destilação sob pressão reduzida (PE:  $\sim 155$  °C, 32 mmHg). O NBS foi dissolvido em água a quente e imerso em banho de gelo até recristalização. Os cristais foram filtrados a vácuo e secos ao ar<sup>169</sup>.

O brometo de vinil-magnésio foi obtido comercialmente ou preparado conforme procedimento clássico<sup>61</sup>.

Todos os solventes, com exceção do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  não anidro (indicado para uso em HPLC), foram previamente tratados. Os solventes não anidros (AcOEt, hexano e  $\text{Et}_2\text{O}$ ) foram secos com  $\text{CaCl}_2$  ou  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e submetidos à destilação. O THF anidro foi seco com sódio metálico e destilado, utilizando-se benzofenona como indicador. A secagem do DMF foi realizada com peneira molecular 4A durante uma noite, seguida de filtragem e destilação do solvente com  $\text{P}_2\text{O}_5$ . A piridina foi seca com KOH durante 4 h e destilada, sendo armazenada com peneira molecular 4A. O  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro foi destilado com  $\text{CaH}_2$ . Todos os solventes anidros foram destilados sob atmosfera de  $\text{N}_2$ .

Nas reações em meio anidro, os balões *Schlenk* foram mantidos em estufa seca por no mínimo 4 h, a 130 °C. Antes da reação, os balões foram aquecidos com pistola de aquecimento e o ar dos mesmos foi evacuado e preenchido com  $\text{N}_2$ , repetindo-se essa operação três vezes.

As cromatografias em coluna foram feitas usando-se sílica gel Acros 200-400 Mesh e aplicando-se pressão. As análises de CCD foram realizadas com placas Sílica Gel 60 F<sub>254</sub> da Merck e reveladas em luz UV 254 nm e solução de *p*-anisaldeído ou de ácido fosfomolibdico. Os testes com papel com KI foram realizados aplicando-se uma gota da mistura reacional em um papel de filtro previamente impregnado com solução de KI 10% e mantido em estufa (100 °C) até a secagem do papel.

As amostras de RMN foram preparadas em solução de  $\text{CDCl}_3$  ou DMSO-*d*<sub>6</sub> usando  $\text{Me}_4\text{Si}$  como padrão interno. Os experimentos foram efetuados nos equipamentos INOVA Varian 300, Bruker DPX-300, Bruker DRX-500 e Varian Gemini 200.

Tanto os experimentos de infra-vermelho em solução quanto em pastilha de KBr foram realizados no espectrômetro FTIR Bomem MB 100.

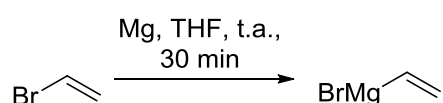
As análises de cromatografia gasosa foram efetuadas em um equipamento do modelo Shimadzu GC-2010, com coluna RTX-5. Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos nos aparelhos GC-MS – Shimadzu 14B/QP5050A e GC-MS – Shimadzu GC-2010 Plus/ QP2010 Ultra.

As análises de massas de alta resolução foram realizadas nos equipamentos MicroTOF e Esquire ESI 3000 Plus, ambos da Bruker Daltonics.

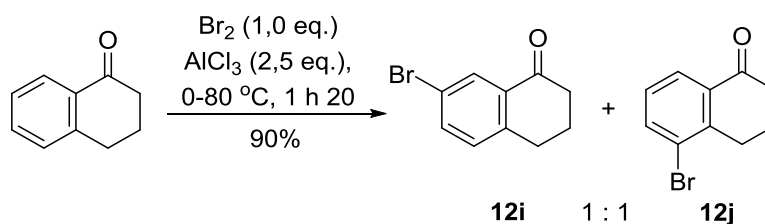
## 3.2 Reações de expansão de anel

### 3.2.1 Preparação dos substratos

#### 3.2.1.1 Preparação de solução de brometo de vinil magnésio em THF (1 M)



Coletou-se brometo de vinila (3,0 mL; 44 mmol) em um balão de 3 bocas sob atmosfera de N<sub>2</sub> equipado com um condensador com gelo seco e etanol. Utilizando-se uma cânula, o brometo de vinila foi transferido para um balão sob N<sub>2</sub> acoplado a um condensador com gelo seco e etanol contendo Mg (0,972g; 40,0 mmol) coberto com THF anidro (20 mL) e um cristal de iodo previamente aquecido com pistola de ar quente. Começada a reação do brometo de vinila com o Mg, adicionou-se mais THF anidro (17 mL). Após 30 min de reação, o brometo de vinil magnésio<sup>61</sup> foi recolhido e utilizado.

3.2.1.2 Preparação da 5-bromo-1-tetralona (**12j**)

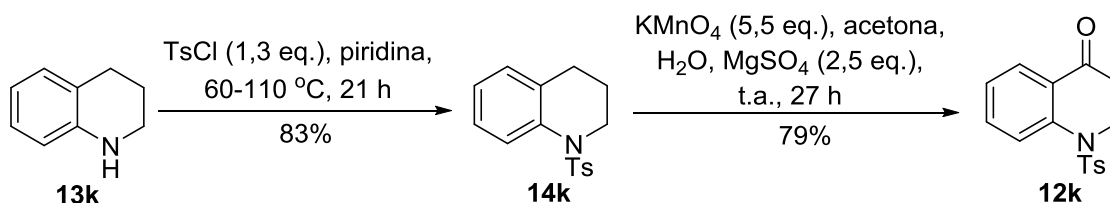
Em um balão de três bocas equipado com um agitador mecânico e com um condensador de refluxo com tubo secante em sua extremidade, foi adicionado  $\text{AlCl}_3$  anidro (7,00 g; 50,0 mmol; 2,5 eq.). Enquanto o catalisador era agitado, 1-tetralona (3,00 g; 20,0 mmol) recém destilada foi acrescentada lentamente, resultando em uma mistura marrom viscosa e de difícil agitação. A mistura foi aquecida até 60 °C e depois imersa em banho de gelo, tornando-se assim mais fácil de agitar. A 0 °C, adicionou-se  $\text{Br}_2$  (1,0 mL; 20 mmol; 1,0 eq.) e a mistura resultante foi agitada durante 1h20 a 80 °C. O balão foi removido do banho de óleo e resfriado até a t. a.. O sólido negro resultante foi colocado em uma mistura de gelo moído e HCl (200 mL de gelo e 12 mL do ácido) que estava sob agitação mecânica. Após o derretimento do gelo da mistura, acrescentou-se mais gelo moído e HCl (300 mL de gelo e 3 mL do ácido). O sólido aderido às paredes do balão foi lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$  e acrescentado à mistura sob agitação. A mistura foi então extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  e lavou-se a fase orgânica com  $\text{H}_2\text{O}$ , solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e solução saturada de  $\text{NaCl}$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexanos/ $\text{AcOEt}$ , 19:1) obtendo-se a 5-bromo-1-tetralona<sup>56</sup> (**12j**, 2,00 g; 9,00 mmol; 45%) como um óleo castanho e a 7-bromo-1-tetralona<sup>56</sup> (**12i**, 2,02 g; 9,06 mmol; 45%) como um óleo amarelo. Após armazenamento em refrigerador, ambos os óleos solidificaram, mas **12i**, que apresentava mais impurezas, liquidificou assim que submetida à temperatura ambiente. Como apenas um dos isômeros seria utilizado para as reações de expansão, **12i** não foi purificada novamente.

**5-bromo-1-tetralona (12j)**

**p.f.:** 41,0-46,0 °C (literatura<sup>56</sup>: 43,7-43,8 °C)

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 2,13-2,23 (m, 2H); 2,62-2,69 (m, 2H); 3,02 (t,  $J$ = 6,1 Hz, 2H); 7,19 (t,  $J$ = 7,9 Hz, 1H); 7,74 (dd,  $J$ = 1,3 e 7,9 Hz, 1H) e 8,02 ppm (dd,  $J$ = 1,2 e 7,8 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 22,3; 30,0; 38,2; 124,7; 126,5; 127,7; 134,6; 137,3; 143,4; 197,4.

**3.2.1.3 Preparação da 1-tosil-2,3-di-hidro-quinolin-4(1H)-ona (12k)**

A uma mistura de tetrahydroquinolina (3,7 mL; 4,0 g; 30 mmol) em piridina anidra (15 mL), adicionou-se TsCl (7,63 g; 40,0 mmol; 1,3 eq.) a t.a.. A mistura foi agitada vigorosamente durante 15h30 a 60 °C, aumentando-se a temperatura até 110 °C e agitando-se a mistura por mais 5h30, quando a análise por CCD indicou consumo total do material de partida. A mistura reacional foi resfriada até -5 °C (banho de gelo com NaCl) e adicionou-se H<sub>2</sub>O quente (25 mL) para precipitar o produto, que foi filtrado a vácuo, lavado com solução de HCl 0,01 M e H<sub>2</sub>O e seco ao ar. O sólido obtido consistiu em cristais pequenos e amarronzados (9,808 g), sendo recristalizado com MeOH (200 mL) e resultando em cristais incolores de **14k**<sup>57</sup> (7,15 g; 24,9 mmol; 83%).

**p.f.:** 94,6-95,2 °C (literatura<sup>57</sup>: 91-92 °C).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 1,57 (q,  $J$ = 6,3 Hz, 2H); 2,35 (s, 3 H); 2,42 (t,  $J$ = 6,6 Hz, 2H); 3,75 (t,  $J$ = 6,0 Hz, 2H); 7,06-7,08 (m, 2H); 7,15-7,21 (m, 1H); 7,33 (d,  $J$ = 7,8 Hz, 2H); 7,47 (dt,  $J$ = 1,8 e 8,4 Hz, 2H); 7,61 (d,  $J$ = 8,1 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 20,9; 25,9; 46,1; 123,6; 124,6; 126,1; 126,7 (2C); 129,2; 129,7 (2C); 130,4; 136,0; 136,3; 143,6.

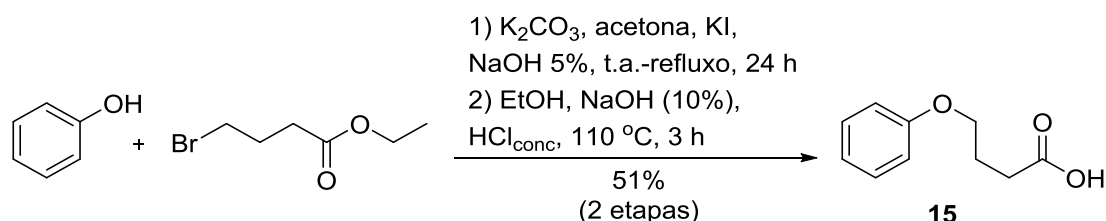
A uma solução de **14k** (1,56 g; 5,00 mmol) em acetona (22,5 mL) sob banho de gelo, adicionou-se  $\text{MgSO}_4$  anidro (1,51 g; 12,5 mmol; 2,5 eq.) e  $\text{H}_2\text{O}$  (9,0 mL). Ainda em banho de gelo, acrescentou-se porções de  $\text{KMnO}_4$  (4,35 g; 27,5 mmol; 5,5 eq.) durante 30 min. O banho de gelo foi removido e manteve-se a mistura em agitação a t.a.. Após 27 h de reação, o sólido foi filtrado a vácuo, lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . Acrescentou-se solução saturada de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (50 mL) ao filtrado e a mistura foi filtrada a vácuo. O filtrado foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavado com solução saturada de  $\text{NaCl}$  e secou-se a fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$  anidro. Removeu-se o solvente à pressão reduzida, obtendo-se o produto **12k**<sup>170</sup> como cristais brancos (1,18 g; 3,93 mmol; 79%).

**p.f.:** 141,1-141,9 °C (literatura<sup>171</sup>: 141-142 °C).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 2,38-2,40 (m, 5H); 4,22-4,25 (m, 2H); 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,26 (dd,  $J = 7,5$  e  $1,0$  Hz, 1H); 7,55 (dt,  $J = 8,5$  e  $2,0$  Hz, 2H); 7,57-7,59 (m, 1H); 7,87 (dd,  $J = 8,5$  e  $0,5$  Hz, 1H); 7,94 (dd,  $J = 8,0$  e  $1,5$  Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 21,6; 36,5; 46,2; 124,6; 125,6; 126,9 (2C); 127,7; 130,1 (2C); 134,7; 136,8; 142,4; 144,6; 192,7.

### 3.2.1.4 Preparação do ácido 4-fenóxi-butanóico (**15**)



A uma solução de fenol (3,30 g; 35,0 mmol) em acetona (75 mL) sob agitação magnética, foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,39 g; 35,0 mmol). A mistura foi agitada durante 30 min. Etil-4-bromobutirato (5,0 mL; 35 mmol) foi adicionado gota a gota com uma seringa e acrescentou-se KI (1 ponta de espátula). Manteve-se o sistema em refluxo por 24 h. A mistura reacional foi resfriada até a t.a.. Removeu-se o sólido por filtração e o mesmo foi lavado com acetona. A mistura do filtrado e das lavagens foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi solubilizado em éter dietílico, lavado com solução de NaOH 5% em  $\text{H}_2\text{O}$  e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O

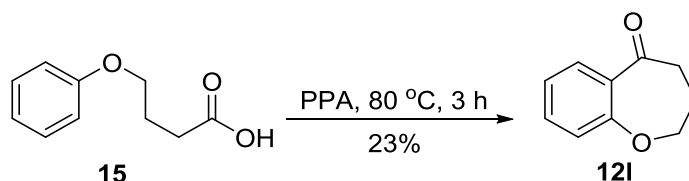
resíduo contido em um balão de fundo redondo foi então solubilizado em EtOH (15 mL) e tratado com solução de NaOH 10% (65 mL). Essa mistura foi aquecida a 110 °C por 3h. Removeu-se o banho de óleo e quando a solução atingiu a t.a., a mesma foi acidificada com solução concentrada de HCl até observar-se uma turvação branca persistente mesmo com agitação. O balão foi imerso em banho de gelo. Após filtração à vácuo obteve-se **15**<sup>59,172</sup> (3,23 g; 17,9 mmol; 51%) como cristais brancos.

**p.f.:** 62,6-63,4 °C (literatura<sup>172</sup>: 61-62 °C).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 1,61 (bs, 1H); 2,10-2,15 (m, 2H); 2,60 (t, J= 7,5 Hz, 2H); 4,03 (t, J= 6,0 Hz, 2H); 6,88-6,90 (m, 2H); 6,94 (tt, J= 1,0 e 7,3 Hz, 1H); 7,27-7,30 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 24,4; 30,3; 66,4; 114,5; 120,8; 129,4 (2C); 158,7; 177,7.

### 3.2.1.5 Preparação da 3,4-di-hidro-benzo[*b*]oxepin-5(2*H*)-ona (**12I**)

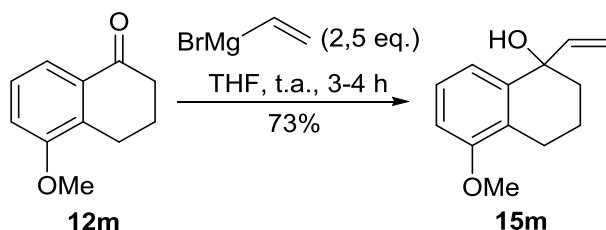


Em um balão de duas bocas equipado com agitador mecânico com pás de Teflon<sup>®</sup>, preparou-se uma mistura de **15** (3,00 g; 16,7 mmol) e ácido polifosfórico (PPA) (16,02 mL, adicionado com uma seringa com a ponta cortada). Acrescentou-se um condensador de refluxo e o sistema foi aquecido a 80 °C por 3h, mantendo-se a agitação mecânica. Removeu-se o banho de óleo e quando a mistura atingiu a t.a. acrescentou-se água com gelo à mesma. O produto foi extraído com AcOEt, lavando-se as fases orgânicas combinadas com solução de NaOH 10% (30 mL) e com solução de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e, após remoção do solvente à pressão reduzida, obteve-se **12I**<sup>59</sup> como um óleo laranja (0,626 g; 3,86 mmol; 23%).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,22 (quin, J= 6,8 Hz, 2H); 2,91 (t, J= 6,9 Hz, 2H); 4,25 (t, J= 6,6 Hz); 7,06-7,13 (m, 2H); 7,40-7,46 (m, 1H); 7,76-7,79 (m, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26,4; 40,6; 72,9; 120,8; 122,8; 129,1; 129,5; 133,7; 162,1; 200,7.

### 3.2.1.6 1,2,3,4-Tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ol (15m). Procedimento geral para a preparação dos álcoois alílicos.



Em um balão *Schlenk*, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, dissolveu-se 5-metóxi-1-tetralona (3,52 g; 20,0 mmol) em THF anidro (20 mL). O balão foi imerso em banho de gelo e adicionou-se, lentamente, uma solução de 1 M de brometo de vinil magnésio em THF (50,0 mL; 50,0 mmol). O banho de gelo foi removido e manteve-se a mistura reacional sob agitação por cerca de 3-4 h. Após análise por CCD, colocou-se o sistema em banho de gelo e lentamente adicionou-se solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (32 mL) gota a gota. A solução remanescente foi extraída com AcOEt (três vezes), seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e removeu-se o solvente à pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* (hexanos/AcOEt, 4:1), obtendo-se **15m** (2,97 g; 14,6 mmol; 73%) como um óleo incolor.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,79-1,98 (m, 5H); 2,53-2,83 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 5,19 (dd, *J* = 1,7 e 10,8 Hz, 1H); 5,29 (dd, *J* = 1,7 e 17,1 Hz, 1H); 6,04 (dd, *J* = 10,8 e 17,1 Hz, 1H); 6,75 (dd, *J* = 0,9 e 8,1 Hz, 1H); 7,00-7,03 (m, 1H); 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18,5; 23,2; 37,3; 55,4; 73,3; 108,5; 113,1; 119,7; 126,2; 126,4; 141,0; 144,8; 156,9.

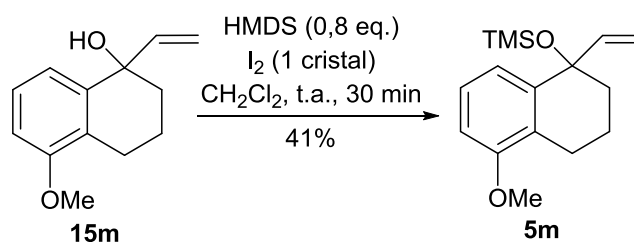
EMBR – *m/z* (%): 63 (18), 115 (98), 128 (54), 141 (58), 155 (65), 171 (55), 186 (100).

EMAR [ESI(+)] calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 227,1048. Encontrado: 227,1039

IV (filme, *v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1257, 1467, 1583, 2938, 3430.

**3.2.1.7 (1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (5m).**

**Procedimento geral para a preparação dos álcoois alílicos protegidos.**



Uma solução de **15m** (2,86 g; 14,0 mmol) com I<sub>2</sub> (1 cristal) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (56 mL) foi adicionada, gota a gota, durante cerca de 5 min, a uma solução de HMDS (2,4 mL; 11 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (14 mL). A mistura foi mantida sob agitação em t.a. durante 30 min e, após análise por CCD, adicionou-se Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4,2 g), o que provocou um clareamento da solução. Manteve-se a mistura sob agitação por 30 min. O sistema foi filtrado em uma pequena coluna de sílica gel (5 cm de altura x 2 cm de diâmetro) e eluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Removeu-se o solvente à pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexanos/AcOEt, 17:3), resultando no composto **5m** (1,60 g; 5,79 mmol; 41%) como um óleo levemente amarelado.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: -0,04 (s, 9H); 1,70-1,85 (m, 1H); 1,87-1,99 (m, 3H); 2,56-2,78 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 5,05 (dd, J= 1,8 e 16,8 Hz; 1H); 5,09 (dd, J= 1,8 e 10,5 Hz, 1H); 6,04 (dd, J= 10,5 e 16,8 Hz); 6,71 (dd, J= 1,2 e 7,8 Hz, 1H); 7,04 (dd, J= 1,2 e 7,8 Hz, 1H); 7,13 (t, J= 7,8 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,2; 18,9; 23,0; 37,4; 55,3; 76,4; 108,1; 113,0; 120,9; 125,7; 126,1; 141,4; 145,7; 156,6.

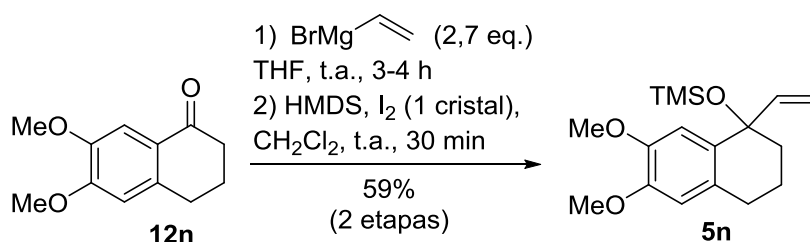
**EMBR – m/z (%):** 73 (100), 115 (23), 128 (17), 158 (34), 171 (17), 186 (54), 276 (M<sup>+</sup>, 11), 248 (40).

**EMAR [ESI(+)]** calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si + Na]<sup>+</sup>: 299,1443. Encontrado: 299,1442.

**IV (filme, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 837, 1046, 1257, 1457, 1584, 2941.



### 3.2.1.8 Preparação do (1,2,3,4-tetra-hidro-6,7-dimetóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5n**) utilizando procedimento modificado para a proteção



A preparação do álcool **15n** foi realizada seguindo o procedimento geral **3.2.1.6**, utilizando-se 6,7-dimetóxi-1-tetralona (2,12 g; 10,0 mmol), THF anidro (17 mL) e solução de brometo de vinil magnésio 1 M em THF (27,2 mL; 27,2 mmol). Preparou-se uma solução do produto bruto contendo o álcool **15n** (2,69 g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (10 mL) a qual foi adicionada gota a gota, durante cerca de 5 min, a uma solução de HMDS (1,7 mL; 8,4 mmol) e I<sub>2</sub> (1 cristal) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (40 mL). A solução foi mantida sob agitação durante 30 min. Após análise por CCD, adicionou-se Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3,11 g) e manteve-se a agitação por mais 30 min. Em seguida, o sistema foi filtrado em uma pequena coluna de sílica gel (5 cm de altura x 2 cm de diâmetro) e eluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O solvente foi removido à pressão reduzida e purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexanos/AcOEt, 3:2), obtendo-se **5n** como um sólido branco (1,81 g; 5,91 mmol; 59%).

**p.f.:** 48,5 – 49,7 °C

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: -0,03 (s, 9H); 1,71-1,84 (m, 1H); 1,87-1,98 (m, 3H); 2,62-2,79 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,06 (dd, *J* = 1,8 e 16,8 Hz, 1H); 5,09 (dd, *J* = 1,8 e 10,5 Hz, 1H); 6,02 (dd, *J* = 10,5 e 16,8 Hz, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,89 (s, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,2; 19,8; 29,1; 38,0; 55,7 (2C); 76,4; 110,7; 111,5; 112,9; 129,4; 132,0; 145,8; 146,8; 148,1.

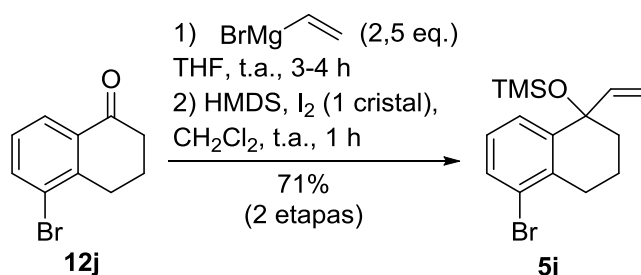
**Análise elementar.** Valor esperado: 66,62 (% C); 8,55 (% H); 0,00 (% N). Valor obtido: 67,03 (% C); 8,69 (% H); 0,07 (% N).

**EMBR – *m/z* (%):** 45 (41); 73 (100); 115 (21); 128 (16); 188 (16); 216 (17); 179 (39); 306 (M<sup>+</sup>, 6).

**EMAR [ESI(+)]** calculado para [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si + Na]<sup>+</sup>: 329,1549. Encontrado: 329,1552.

IV (filme,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 840, 910, 928, 1032, 1049, 1116, 1137, 1216, 1261, 1462, 1516, 2952, 3001.

### 3.2.1.9 Preparação do álcool protegido (5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5j**)



A preparação do álcool **15j** foi realizada através do procedimento geral **3.2.1.6**, utilizando-se 5-bromo-1-tetralona (0,788 g; 3,50 mmol), THF anidro (25 mL) e solução de brometo de vinil magnésio 1 M em THF (8,8 mL; 8,8 mmol; 2,5 eq.). O produto bruto contendo **15j** foi protegido pelo procedimento geral **3.2.1.7**, utilizando-se uma solução de HMDS (0,7 mL; 3,2 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (4 mL) e uma solução do bruto (1,01 g) e  $\text{I}_2$  (1 cristal) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL). Após a filtração da mistura reacional em uma pequena coluna de sílica *flash* (5 cm de altura x 2 cm de diâmetro, eluente: hexanos/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 97%:3%), obteve-se **5j** (0,783 g; 2,50 mmol; 71%) como um óleo amarelo.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -0,02 (s, 9H); 1,77-1,86 (m, 1H); 1,89-2,01 (m, 3H); 2,67-2,82 (m, 2H); 4,99 (dd,  $J = 1,5$  e 17,1 Hz, 1H); 5,12 (dd,  $J = 1,5$  e 10,5 Hz, 1H); 6,02 (dd,  $J = 10,5$  e 17,1 Hz, 1H); 7,03 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,40 (dd,  $J = 1,2$  e 7,8 Hz, 1H); 7,44 (dd,  $J = 1,2$  e 7,8 Hz, 1H).

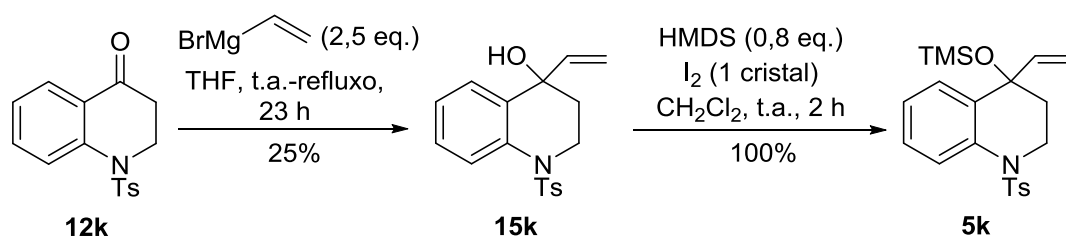
**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 2,2; 19,2; 30,3; 37,1; 77,2; 113,9; 124,9; 126,7; 128,1; 131,3; 136,4; 143,0; 145,3.

**Análise elementar.** Valor esperado: 55,38 (% C); 6,51 (% H); 0,0 (% N); 24,56 (% Br). Valor obtido: 55,61 (% C); 6,55 (% H); 0,17 (% N); 24,67 (% Br).

**EMBR –  $m/z$  (%):** 45 (33), 73 (100), 115 (21), 128 (21), 155 (34), 297 (28), 324 ( $\text{M}^+$ , 6).

IV (filme,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 756, 840, 900, 915, 1048, 1251, 2948.

### 3.2.1.10 Preparação da 1-tosil-4-((trimetilsilil)oxi)-4-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolina (5k)



A preparação do álcool **15k** foi realizada através do procedimento geral **3.2.1.6**, utilizando-se **12k** (2,41 g; 8,00 mmol), THF anidro (25 mL) e solução de brometo de vinil magnésio 1 M em THF (20,0 mL; 20,0 mmol; 2,5 eq.). O resíduo obtido foi purificado via coluna cromatográfica *flash* (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), resultando no álcool **15k** (0,631 g; 2,00 mmol; 25%) como um óleo laranja. Após isolamento, o álcool **15k** foi protegido pelo procedimento geral do item **3.2.1.7**, sendo utilizadas uma solução de HMDS (0,34 mL; 1,6 mmol; 0,8 eq.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (2 mL) e uma solução de **15k** (0,631 g; 2,00 mmol) e I<sub>2</sub> (1 cristal) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). Obteve-se **5k** (0,800 g; 1,99 mmol; 100%) como um óleo marrom.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : - 0,13 (s, 9H); 1,64-1,82 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 3,86-4,01 (m, 2H); 4,89 (dd,  $J = 1,5$  e 16,8 Hz, 1H); 5,00 (dd,  $J = 1,5$  e 10,5 Hz, 1H); 5,66 (dd,  $J = 10,5$  e 16,8 Hz); 7,08 (td,  $J = 1,2, 7,5$  e 11,7 Hz, 1H); 7,19-7,22 (m, 2H); 7,23-7,27 (m, 1H); 7,32 (dd,  $J = 1,8$  e 11,7 Hz, 1H); 7,55 (dt,  $J = 1,8$  e 8,4 Hz, 2H); 7,87 (dd,  $J = 0,9$  e 8,4 Hz, 1H).

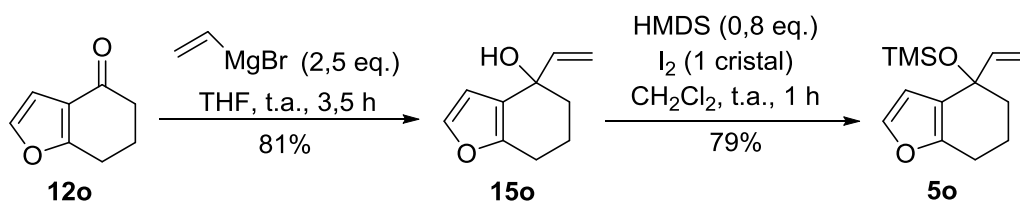
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 2,2; 21,5; 35,2; 43,4; 73,8; 114,4; 122,6; 124,1; 127,2 (2C); 128,3; 129,4; 129,6 (2C); 131,8; 136,1; 136,7; 143,7; 143,8.

**EMBR –  $m/z$  (%)**: 45 (10), 73 (54), 91 (27), 130 (20), 156 (100), 218 (9), 246 (18), 401 (M<sup>+</sup>, 3).

**EMAR [ESI(+)]** calculado para [C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>SSi + Na]<sup>+</sup>: 424,1379. Encontrado: 424,1376.

**IV (filme,  $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>)**: 840, 1166, 1357, 2957.

### 3.2.1.11 Preparação do álcool protegido trimetil((4-vinil-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo-furan-4-il)oxi)silano (**5o**)



O álcool **15o** foi preparado através do procedimento geral **3.2.1.6**, utilizando uma solução de **12o** (2,4 mL; 20 mmol) em THF (20 mL) e uma solução de brometo de vinil magnésio 1 M em THF (50 mL; 50 mmol; 2,5 eq.). Obteve-se **15o** como um óleo levemente amarelado (2,67 g; 16,2 mmol; 81%).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 1,64-1,92 (m, 4H); 1,95-2,09 (m, 1H); 2,50-2,71 (m, 2H); 5,15 (dd,  $J = 1,4$  e 10,5 Hz, 1H); 5,27 (dd,  $J = 1,4$  e 17,1 Hz, 1H); 6,02 (dd,  $J = 10,5$  e 17,1 Hz, 1H); 6,29 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 7,25 (quin,  $J = 0,9$  Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 19,4; 23,0; 37,6; 71,2; 108,2; 113,4; 121,2; 140,9; 143,3; 152,5.

**EMBR –  $m/z$  (%)**: 39 (47), 55 (58), 77 (28), 91 (31), 107 (56), 135 (100), 164 ( $M^+$ , 40).

**EMAR [IES(+)]** calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 187,0735. Encontrado: 187,0731.

**IV (filme,  $\nu_{max}$ , cm<sup>-1</sup>)**: 736, 940, 2850, 2939, 3386.

A proteção foi realizada conforme o procedimento geral **3.2.1.7**, preparando-se uma solução de HMDS (2,4 mL; 11 mmol; 0,8 eq.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (14 mL) e uma solução de **15o** (2,30 g; 14,0 mmol) e I<sub>2</sub> (1 cristal) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (56 mL). Obteve-se **5o** na forma de um óleo castanho (2,61 g; 11,0 mmol; 79%).

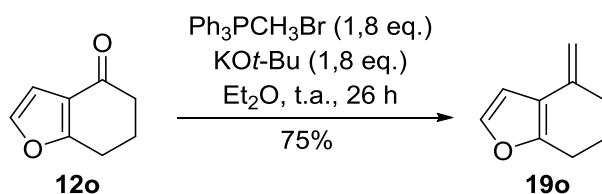
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : -0,01 (s, 9H); 1,68-1,88 (m, 3H); 1,94-2,07 (m, 1H); 2,47-2,66 (m, 2H); 5,08 (dd,  $J = 1,8$  e 10,5 Hz, 1H); 5,17 (dd,  $J = 1,8$  e 17,1 Hz, 1H); 5,98 (dd,  $J = 10,5$  e 17,1 Hz); 6,26 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 7,22-7,23 (m, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 2,1; 19,2; 22,9; 38,4; 73,5; 109,6; 112,9; 121,0; 140,2; 144,3; 152,4.

**EMBR –  $m/z$  (%)**: 45 (39), 73 (100), 91 (30), 118 (20), 146 (46), 207 (49), 236 ( $M^+$ , 14).

IV (filme,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 840, 1039, 1250, 2851, 2928.

### 3.2.1.12 4-Metileno-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofurano (19o). Procedimento geral para a preparação dos metilenos

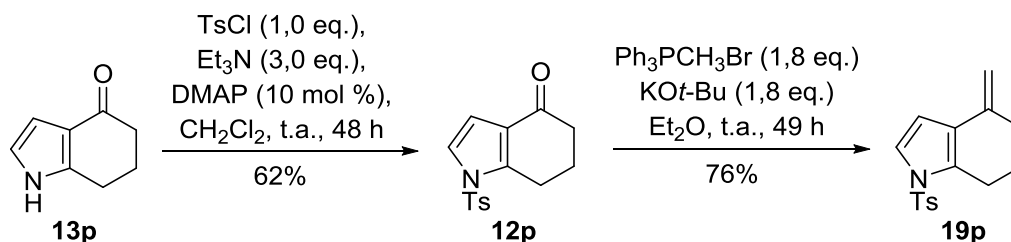


Preparou-se uma solução de brometo de metil-trifenil-fosfônio previamente seco por 5 h a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  sob 4 mbar (3,23 g; 9,0 mmol; 1,8 eq.) e KOt-Bu (1,01 g; 9,0 mmol; 1,8 eq.) em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (30 mL), que resultou em uma mistura amarelo canário. Agitou-se o meio reacional por 2 h sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e adicionou-se uma solução de **12o** (0,6 mL; 5 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (5 mL) gota a gota. Após 26 h de reação, o teste por CCD indicou consumo total do material de partida. Filtrou-se a mistura reacional por uma pequena coluna de Celite<sup>®</sup> (4 cm de altura x 2 cm de diâmetro) e por uma coluna com as mesmas dimensões de sílica gel *flash*, utilizando-se  $\text{Et}_2\text{O}$  como eluente. Removeu-se o solvente do filtrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexanos/AcOEt, 9:1), obtendo-se o composto **19o**<sup>65</sup> (0,504 g; 3,76 mmol; 75%) como um óleo incolor.

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 1,91 (quin,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 2,41 (dt,  $J = 1,5$  e 6,5 Hz, 2H); 2,68 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 4,77 (m, 1H); 4,99 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 6,48 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,24 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 23,4 (2C); 31,3; 104,8; 106,4; 119,2; 138,5; 141,2; 153,3.

## 3.2.1.13 Preparação do 4-metileno-1-tosil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indol (19p)



A uma solução de **13p** (1,50 g; 11,1 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28 mL), foi adicionado Et<sub>3</sub>N (4,5 mL; 33 mmol; 3 eq.) gota a gota a t.a.. Adicionou-se TsCl (2,12 g; 11,1 mmol; 1,0 eq.) e DMAP (0,135 g; 1,11 mmol; 10 mol %) à suspensão resultante. O sistema foi agitado por 48 h. Colocou-se a mistura reacional em H<sub>2</sub>O e a mesma foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. As fases orgânicas misturadas foram secas com MgSO<sub>4</sub> e, após filtração e evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado por recristalização com EtOH, resultando em **12p**<sup>173</sup> como cristais levemente amarelados (1,98 g; 6,83 mmol; 62%).

p.f.: 137,0-138,7 °C (literatura<sup>173</sup>: 135,8 °C).

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,03-2,16 (quin, *J* = 6,3 Hz, 2H); 2,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); 2,44 (s, 3H); 2,97 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 6,61 (d, *J* = 3,6 Hz; 1H); 7,24 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 21,7; 22,8; 23,3; 37,4; 108,2; 122,3; 124,8; 127,1 (2C); 130,3 (2C); 135,3; 143,6; 145,9; 194,3.

O composto **19p** foi obtido conforme o procedimento geral descrito no item **3.2.1.12** utilizando uma solução de **12p** (1,45 g; 5,00 mmol) em Et<sub>2</sub>O (20 mL) e preparando-se uma solução de Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br (2,14 g; 6,00 mmol; 1,2 eq.) e KO<sup>t</sup>-Bu (0,673 g; 6,00 mmol; 1,2 eq.) em Et<sub>2</sub>O anidro (45 mL). Após 48 h de reação, acrescentou-se mais solução de Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub> em Et<sub>2</sub>O (Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br: 1,07 g; 3,00 mmol; 0,6 eq./ KO<sup>t</sup>-Bu: 0,337 g; 3,00 mmol; 0,6 eq./ Et<sub>2</sub>O anidro: 16 mL) e o sistema foi agitado por 1 h. O produto foi purificado em coluna cromatográfica *flash* (hexanos/AcOEt, 19:1), obtendo-se **19p** como cristais levemente rosados (1,31 g; 4,56 mmol; 76%).

p.f.: 79,8-81,5 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 1,80 (quin, *J*= 6,3 Hz, 2H); 2,30-2,34 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,77 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H); 4,75 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H); 5,03 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H); 6,40 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H); 7,19 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H); 7,30 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H); 7,66-7,71 (m, 2H).

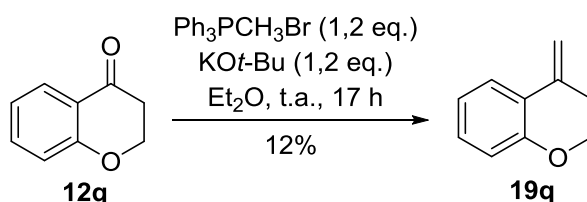
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 21,6; 23,2; 23,4; 31,0; 105,5; 107,9; 121,6; 124,4; 126,8 (2C); 130,0 (2C); 131,1; 136,2; 138,7; 144,8.

**EMBR – *m/z* (%)**: 39 (34), 65 (47), 91 (59), 117 (100), 130 (60), 287 (M<sup>+</sup>, 28).

**EMAR [IES(+)]** calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 310,0878. Encontrado: 310,0864.

**IV (filme, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)**: 588, 673, 1128, 1174, 1370, 1597, 1716, 2931.

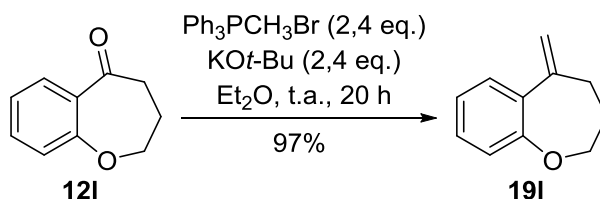
### 3.2.1.14 Preparação do 4-metilenocromano (19q)



Seguiu-se o mesmo procedimento geral descrito no item **3.2.1.12**, utilizando-se uma solução de **12q** (1,48 mmol; 10,0 mmol) em Et<sub>2</sub>O anidro (10 mL) e uma mistura de Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>Br (4,28g; 12,0 mmol; 1,2 eq.) e KOt-Bu (1,34; 12,0 mmol; 1,2 eq.) em Et<sub>2</sub>O anidro (40 mL). O produto bruto foi filtrado a vácuo e purificado em uma pequena coluna de sílica *flash* (5 cm de altura x 2 cm de diâmetro) usando-se hexanos como eluente. Após remoção dos voláteis, obteve-se **19q**<sup>174</sup> (0,1710 g; 1,17 mmol; 12%) como um óleo incolor.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,66-2,71 (m, 2H); 4,22-4,26 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H); 4,89 (d, *J*= 0,6 Hz, 1H); 5,51 (s, 1H); 6,82-6,92 (m, 2H); 7,13-7,19 (m, 1H); 7,57 (dd, *J*= 1,8 e 7,8 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 31,6; 66,7; 107,0; 117,4; 120,6; 121,7; 124,5; 129,5; 137,0; 154,5.

3.2.1.15 Preparação da 5-metileno-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[*b*]oxepina (19I)

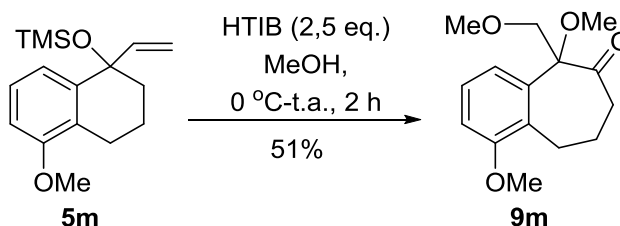
Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item **3.2.1.12** para a preparação do composto **19I**. Foi preparada uma solução de  $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$  (1,33 g; 3,72 mmol; 1,2 eq.) e  $\text{KOt-Bu}$  (0,418 g; 3,72 mmol; 1,2 eq.) em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (16 mL) e uma solução de **12I** (0,500 g; 3,08 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (10 mL). Após 16h30 de reação, acrescentou-se mais solução de  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2$  em  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ : 1,33 g; 3,72 mmol; 1,2 eq./  $\text{KOt-Bu}$ : 0,418 g; 3,72 mmol; 1,2 eq./  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro: 16 mL) e o sistema foi agitado por 3,5 h. O produto foi purificado em uma pequena coluna de sílica gel *flash* (5 cm de comprimento x 2 cm de largura) utilizando-se hexanos como eluente. Obteve-se **19I**<sup>175</sup> como um óleo amarelo (0,481 g; 3,00 mmol; 97%).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 1,98-2,06 (m, 2H); 2,60 (td,  $J = 0,9$  e 6,6 Hz, 2H); 4,17-4,21 (m, 2H); 5,05-5,06 (m, 1H); 5,23 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 6,90-6,99 (m, 2H); 7,13-7,19 (m, 1H); 7,32 (dd,  $J = 1,7$  e 7,8 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 30,8; 34,1; 71,5; 113,4; 120,0; 122,3; 128,5; 129,1; 132,1; 147,1; 158,1.

## 3.2.2 Reações com HTIB

## 3.2.2.1 Reação de (1,2,3,4-tetrahidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (5m) com HTIB





A uma solução de **5m** (0,138 g; 0,500 mmol) em MeOH (2 mL) imersa em banho de gelo adicionou-se HTIB (0,490 g; 1,25 mmol). O consumo de oxidante foi acompanhado gotejando-se a mistura reacional em um pedaço de papel de filtro impregnado com solução de KI 10%. Após 1 h de reação verificou-se uma redução significativa na quantidade de oxidante e o banho de gelo foi removido. O sistema foi mantido em agitação por mais 1 h. Após esse tempo, acrescentou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL). A mistura reacional foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (três vezes) e as fases orgânicas misturadas foram lavadas com água e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada à pressão reduzida para a remoção do solvente. O resíduo foi então purificado por coluna cromatográfica (hexanos/Et<sub>2</sub>O, 2:3) resultando no produto de expansão **9m** (0,0676 g; 0,256 mmol, 51%) como um óleo amarelo.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 1,67-1,82 (m, 1H); 2,06-2,18 (m, 1H); 2,40-2,47 (m, 1H); 2,96 (dtd,  $J = 3,3$  e  $13,2$  Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,34-3,20 (m, 2H); 3,39 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,98 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 4,21 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H); 6,83-6,89 (m, 2H); 7,19 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H).

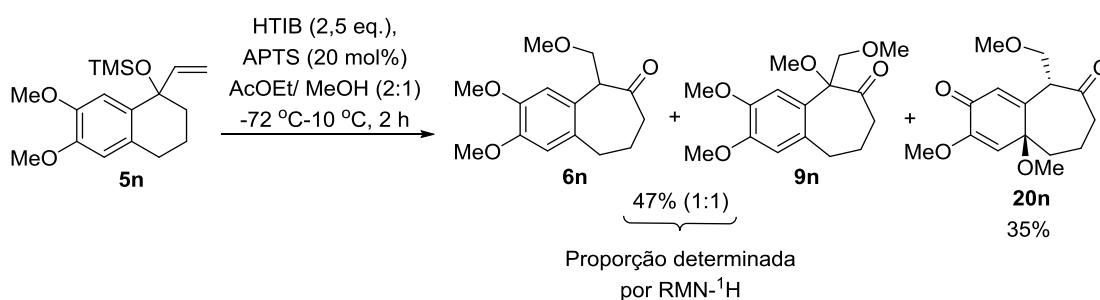
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 21,6; 27,5; 39,5; 51,2; 55,9; 59,7; 72,4; 87,6; 111,3; 119,3; 127,0; 129,9; 136,2; 157,0; 210,1.

**EMBR –  $m/z$  (%)**: 45 (56), 77 (22), 91 (29), 115 (25), 144 (41), 159 (61), 172 (37), 191 (100), 219 (36), 264 (M<sup>+</sup>, 5).

**EMAR [IES(+)]** calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 287,1259 . Encontrado: 287,1258.

**IV (filme,  $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)**: 1079, 1098, 1469, 1581, 1718, 2834, 2935.

### 3.2.2.2 Reação de (1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5n**) com HTIB de -72 °C – 10 °C



Adicionou-se HTIB (0,490 g; 1,25 mmol) a uma solução de **5n** (0,153 g; 0,500 mmol) e APTS (0,020 g; 0,12 mmol; 20 mol %) em AcOEt/MeOH (2:1, 3 mL) a -72 °C (banho de gelo seco em etanol, utilizando um frasco de Dewar). A mistura foi mantida sob agitação magnética durante 1 h e não se adicionou mais gelo seco ao banho. Removeu-se o gelo seco do banho frio e a mistura foi mantida sob agitação por mais 1 h. Passado esse tempo, verificou-se a presença de oxidante por papel de filtro impregnado com solução de KI e a mistura reacional foi analisada por CCD. Acrescentou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) e a mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à coluna cromatográfica (hexanos/AcOEt, 3:7), obtendo-se um óleo amarelo (**6n** e **9n**; 0,0643 g; 0,243 mmol; 47%) e um sólido branco (**20n**; 0,0490 g; 0,175 mmol; 35%).

*2,3-dimetóxi-5-(metóximetil)-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (6n)*

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 1,88-1,95 (m, 1H); 2,05-2,11 (m, 1H); 2,54-2,58 (m, 1H); 2,67-2,72 (m, 1H); 2,84-2,94 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 3,83 (dd, *J*= 6,0 e 9,0 Hz, 1H); 3,87 (d, *J*= 2,0 Hz; 6H); 4,00-4,02 (m, 1H); 4,12 (dd, *J*= 7,5 e 9,0 Hz, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,71 (s, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 28,0; 32,6; 43,5; 55,9; 56,1; 56,6; 59,2; 71,2; 111,5; 113,1; 126,6; 133,0; 147,6; 147,8; 209,3.

**EMAR[ESI(+)]** calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 287,1259. Encontrado: 287,1259.

*2,3,5-trimetóxi-5-(metóximetil)-5,6,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (9n)*

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 1,80-1,87 (m, 1H); 2,12-2,19 (m, 1H); 2,44 (quin, *J*= 5,5 Hz, 1H); 2,63 (ddd, *J*= 3,5, 6,5 e 14,0 Hz, 1H); 3,19 (s, 3H); 3,24-3,32 (m, 2H); 3,42 (s, 3H); 3,88 (d, *J*= 2,0 Hz, 6H); 3,98 (d, *J*= 10,0 Hz, 1H); 4,20 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,67 (s, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 28,9; 33,2; 39,4; 51,0; 55,8; 56,1; 59,7; 72,1; 87,5; 110,8; 114,2; 126,3; 134,5; 147,3; 148,6; 209,9.

**EMAR[ESI(+)]** calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup>: 317,1365. Encontrado: 317,1364.

(4a,9)-3,4a-dimetóxi-9-(metóximetil)-4a,5,6,7-tetra-hidro-2H-benzo[7]annuleno-2,8(9H)-diona (**20n**)

p.f.: 160,4-161,0 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 1,46-1,55 (m, 1H); 1,67-1,76 (m, 1H); 2,30-2,60 (m, 4H); 3,62 (dd, *J* = 7,2 e 9,6 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,98 (dd, *J* = 6,6 e 9,6 Hz, 1H); 4,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H); 5,64 (s, 1H); 6,23 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H).

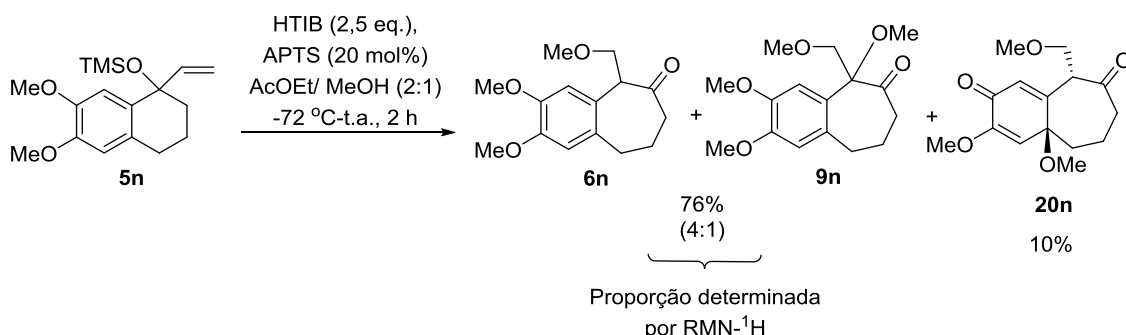
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 17,8; 42,6; 42,9; 50,9; 52,6; 55,1; 59,2; 69,9; 77,4; 118,7; 128,6; 151,7; 158,0; 180,1; 205,1.

**EMBR – *m/z* (%)**: 39 (49), 51 (76), 65 (44), 77 (84), 91 (100), 103 (42), 115 (57), 131 (42), 149 (51), 161 (54), 177 (65), 192 (40), 205 (60), 220 (96), 233 (26), 248 (43).

**EMAR [IES(+)]** calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup>: 303,1208. Encontrado: 303,1207.

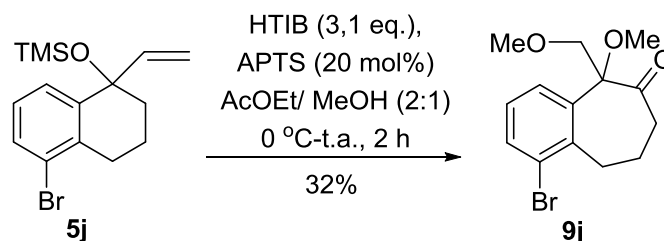
**IV (KBr, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)**: 1091, 1170, 1227, 1392, 1451, 1669, 1700, 2937.

### 3.2.2.3 Reação de (1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5n**) com HTIB de -72 °C – t.a.



Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item **3.2.2.2**, adicionando-se HTIB (0,490 g; 1,25 mmol) a uma solução de **5n** (0,153 g; 0,500 mmol) e APTS (0,020 g; 0,12 mmol; 20 mol %) em AcOEt/MeOH (2:1, 3 mL), entretanto o banho de gelo seco e etanol foi mantido em um béquer (e não em um frasco de Dewar). Após a extração do produto bruto da reação e remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi submetido à coluna cromatográfica (hexanos/AcOEt, 3:7), obtendo-se um óleo amarelo (**6n** e **9n**; 0,100 g; 0,424 mmol; 76%) e um sólido branco (**20n**; 0,015 g; 0,054 mmol; 10%).

### 3.2.2.4 Reação de (5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (5j) com HTIB de 0 °C a t.a.



A uma solução de **5j** (0,163 g; 0,500 mmol) e APTS (0,020 g; 0,12 mmol; 20 mol %) em AcOEt/MeOH (2:1, 3 mL) imersa em banho de gelo e sob agitação magnética, adicionou-se HTIB (0,608 g; 1,55 mmol). Transcorrida 1 h de reação, removeu-se o banho frio e a mistura foi mantida sob agitação magnética a t.a. (não se acrescentou gelo ao banho durante esse período). Após 1 h, o meio foi neutralizado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, acrescentando-se H<sub>2</sub>O e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à mistura. Separou-se a fase orgânica da aquosa e a aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 vezes). Lavou-se as fases orgânicas combinadas com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica duas vezes, na primeira delas utilizando-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente e na segunda hexanos/AcOEt, 3:1, resultando em **9j** como um óleo levemente amarelado (0,050 g; 0,16 mmol; 32%).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 1,78-2,14 (m, 2H); 2,37-2,45 (m, 1H); 2,99-3,08 (m, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,24-3,30 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,93 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H); 4,12 (d, *J*= 9,9 Hz, 1H); 7,10 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J*= 1,2 e 7,8 Hz, 1H); 7,57 (dd, *J*= 1,2 e 7,8 Hz).

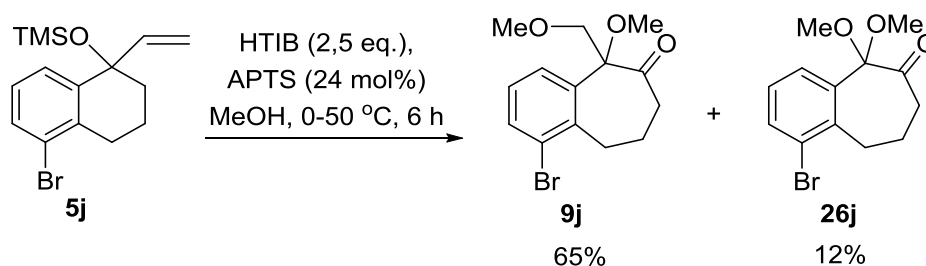
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 26,0; 30,1; 38,6; 51,6; 59,7; 72,3; 86,5; 125,9; 126,9; 127,7; 133,4; 137,7; 139,4; 209,1.

**EMBR – *m/z* (%)**: 45 (62), 89 (18), 115 (34), 128 (100), 209 (16), 220 (17), 239 (33), 267 (21), 312 (M<sup>+</sup>, 5).

**EMAR [IES(+)]** calculado para [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 335,0259. Encontrado: 335,0261.

**IV (filme, *v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)**: 744, 790, 1119, 1437, 1719, 2828, 2932.

### 3.2.2.5 Reação de (5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-1-vinilnaftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5j**) com HTIB de 0 a 50 °C.



A uma solução de **5j** (0,193 g; 0,481 mmol) e APTS (0,020 g; 0,12 mmol; 24 mol %) em MeOH (3 mL) sob banho de gelo, adicionou-se HTIB (0,471 g; 1,20 mmol). Após 1 h de reação o banho de gelo foi removido (não se acrescentou gelo ao banho durante esse período). A mistura foi mantida 2h sob agitação magnética a t.a. e então submetida a aquecimento de 50 °C por 3h. O teste com papel impregnado com KI e a análise por CCD indicaram ausência de oxidante e consumo total do MP, respectivamente. Acrescentou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) e a mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 vezes), lavando-se as fases orgânicas combinadas com solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> anidro e, após filtração, o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica *flash* (hexanos/AcOEt, 9:1) obtendo-se **9j** como um óleo levemente amarelado (0,102 g; 0,325 mmol; 65%) e **26j** como um óleo amarelo (0,018 g; 0,06 mmol; 12%).

#### 1-bromo-5,5-dimetóxi-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**26j**)

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 1,91-1,99 (m, 2H); 2,92 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 3,22 (s, 6H); 3,39-3,45 (m, 2H); 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 1,3 e 8,0 Hz, 1H); 7,77 (dd, *J* = 1,3 e 8,0 Hz, 1H).

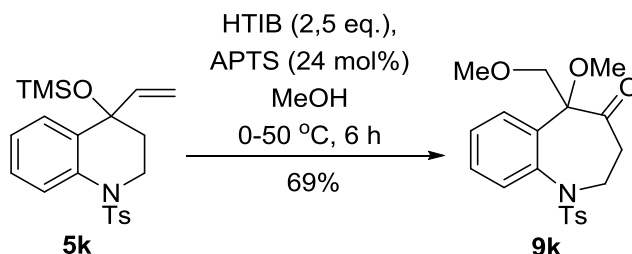
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 28,2; 30,8; 41,5; 49,9 (2C); 103,9; 125,8; 127,7; 127,9; 134,0; 136,4; 139,5; 206,4.

**EMBR – *m/z* (%)**: 63 (17), 89 (34), 115 (30), 128 (49), 163 (18), 241 (100), 299 (M<sup>+</sup>, 0,2).

**EMAR [IES(+)]** calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 321,0120. Encontrado: 321,0112.

IV (filme,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1089, 1152, 1243, 1446, 1727, 2661, 2939.

### 3.2.2.6 Reação de 1-tosil-4-((trimetilsilil)oxi)-4-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolina (5k) com HTIB de 0 a 50 °C



Realizou-se a reação de **5k** com HTIB como descrito no item **3.2.2.5**. Utilizou-se uma solução de **5k** (0,197 g; 0,490 mmol) e APTS (0,020 g; 0,12 mmol; 24 mol %) em MeOH (3 mL), acrescentando-se HTIB (0,481 g; 1,23 mmol) à mesma. O produto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexanos/ AcOEt/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5:1:4), obtendo-se **9k** como um sólido levemente amarelado (0,135 g; 0,346 mmol; 69%).

**p.f.:** 100,4-100,7 °C

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 2,45 (s, 3H); 2,51-2,58 (m, 1H); 3,06-3,14 (m, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,73 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1H); 3,83 (bs, 2H); 4,19 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H); 7,29-7,38 (m, 5H); 7,55-7,57 (m, 1H); 7,77 (dt,  $J = 1,8, 3,9$  e  $8,4$  Hz, 2H).

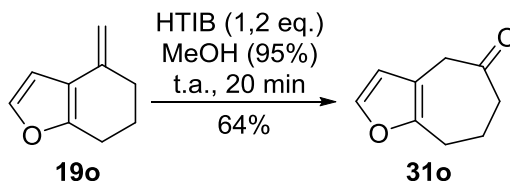
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 21,6; 38,8; 48,6; 52,5; 59,6; 72,5; 85,4; 127,5; 127,7 (2C); 128,1; 129,3; 129,5; 129,8 (2C); 137,3 (2C); 144,0 (2C); 205,4.

**EMBR\* –  $m/z$  (%):** 45 (100), 65 (52), 77 (27), 91 (87), 130 (33), 389 ( $\text{M}^+$ , 1).

**EMAR\* [IES(+)]** calculado para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S} + \text{Na}]^+$ : 412,1195. Encontrado: 412,1182.

IV (filme,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1159, 1348, 1454, 1487, 1720, 2827, 2930.

\*Análises realizadas por Mario Augusto Nogueira.

3.2.2.7 Reação de 4-metileno-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofurano (**19o**) com HTIB

A uma solução de **19o** (0,067 g; 0,500 mmol) em MeOH 95% (5% H<sub>2</sub>O, 2 mL) foi adicionado HTIB (0,238 g; 0,600 mmol; 1,2 eq.). A mistura foi mantida sob agitação magnética a t.a. por 20 min. Após análise por CCD, acrescentou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) à mistura reacional e realizou-se a extração da mesma com Et<sub>2</sub>O (três vezes). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexanos/Et<sub>2</sub>O, 3:2), obtendo-se **31o** como um óleo incolor (0,048 g; 0,32 mmol; 64%).

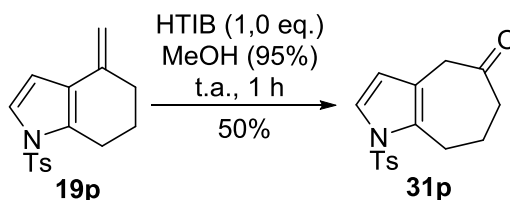
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,08-2,16 (m, 2H); 2,61-2,65 (m, 2H); 2,90 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H); 3,55 (t, *J*= 1,5 Hz, 2H); 6,12 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H); 7,26 (bs, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 20,2; 27,9; 39,7; 43,0; 110,5; 112,4; 140,8; 150,1; 208,6.

**EMBR *m/z* (%)**: 66 (19), 94 (100), 150 (M<sup>+</sup>, 41).

3.2.2.8 Reação de 4-metileno-1-tosil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (**19p**) com HTIB.

**Procedimento geral para a expansão dos benzo-metilenos.**



A uma solução de **19p** (0,144 g; 0,500 mmol) em MeOH 95% (5% H<sub>2</sub>O, 3 mL) foi adicionado HTIB (0,196 g; 0,500 mmol; 1,0 eq.). A mistura foi mantida sob agitação magnética a t.a. por 1 h. Após análise por CCD, acrescentou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) à mistura reacional e realizou-se a extração da mesma com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (três

vezes). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexanos/ AcOEt, 1:4), resultando no produto **31p** como um sólido branco (0,076 g; 0,25 mmol; 50%).

**p.f.:** 133,7-135,9 °C

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,00-2,10 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,47-2,51 (m, 2H); 2,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,55 (s, 2H); 6,01 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,27-7,31 (m, 3H); 7,62-7,65 (m, 2H).

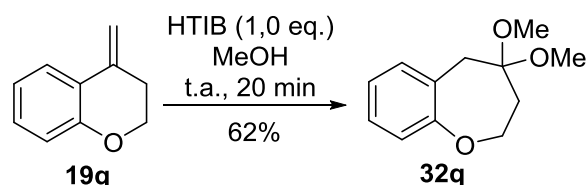
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 20,6; 21,6; 21,6; 27,3; 41,6; 42,6; 113,4; 116,7; 121,8; 126,8; 128,8; 130,1; 136,0; 145,0; 208,3.

**EMBR – *m/z* (%)**: 39 (18), 65 (52), 91 (90), 103 (25), 120 (100), 148 (82), 303 (M<sup>+</sup>, 15).

**EMAR [IES(+)]** calculado para [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 326,0827. Encontrado: 326,0824.

**IV (filme, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)**: 1194, 1366, 1709, 2927.

### 3.2.2.9 Reação de 4-metileno-cromano (**19q**) com HTIB usando MeOH anidro



Através do procedimento geral descrito no item **3.2.2.8**, preparou-se uma solução de **19q** (0,073 g; 0,500 mmol) em MeOH (3 mL) e acrescentou-se HTIB (0,196 g; 0,500 mmol; 1,0 eq.). A reação foi mantida por 20 min a t.a. e o resíduo obtido após as extrações foi purificado através de coluna cromatográfica *flash* (hexanos/AcOEt, 9:1), resultando em **32q** como um óleo incolor (0,065 g; 0,31 mmol; 62%).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,13-2,17 (m, 2H); 3,08 (s, 2H); 3,22 (s, 6H); 4,05-4,09 (m, 2H); 6,96-7,03 (m, 2H); 7,14 (s, 1H); 7,17 (s, 1H).

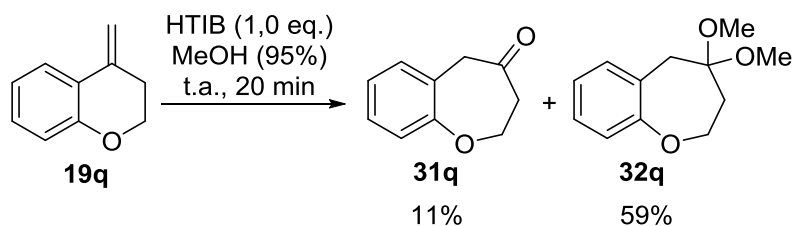
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 39,0; 41,0; 48,1 (2C); 68,4; 98,8; 120,9; 123,5; 127,9; 128,3; 131,7; 159,9.

**EMBR – *m/z* (%)**: 51 (27), 77 (41), 105 (82), 133 (99), 176 (100), 208 (M<sup>+</sup>, 0,1).

**EMAR [IES(+)]** calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 231,0997. Encontrado: 231,0985.

**IV (filme, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)**: 1054, 1101, 1227, 1491, 1582, 2830, 2956.



3.2.2.10 Reação de 4-metileno-cromano (**19q**) com HTIB usando MeOH 95%

Através do procedimento geral descrito no item **3.2.2.8**, preparou-se uma solução de **19q** (0,073 g; 0,500 mmol) em MeOH 95% (5% H<sub>2</sub>O, 3 mL) e acrescentou-se HTIB (0,196 g; 0,500 mmol; 1,0 eq.). A reação foi mantida por 20 min a t.a. e o resíduo obtido após as extrações foi purificado através de coluna cromatográfica *flash* (hexanos/AcOEt, 9:1), resultando em **32q** (0,061 g; 0,29 mmol; 59%) e em **31q** (0,009 g; 0,06 mmol; 11%), ambos na forma de óleo incolor.

2,3-di-hidro-benzo[*b*]oxepin-4(5H)-ona (**31q**)

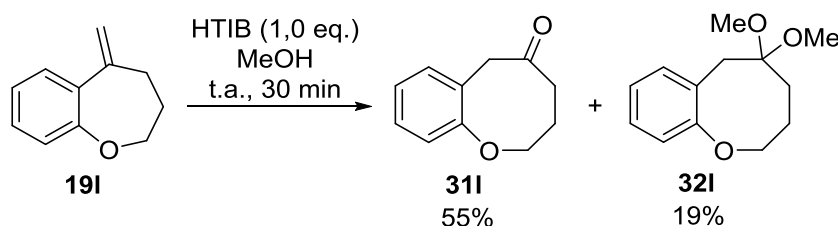
**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 2,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,85 (s, 2H); 4,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 7,00-7,06 (m, 2H); 7,10-7,13 (m, 1H); 7,19-7,25 (m, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 44,8; 48,5; 68,6; 121,1; 124,0; 124,3; 128,8; 130,8; 157,4; 205,7.

**Análise elementar.** Valor esperado: 74,06 (% C); 6,22 (% H); 0,00 (% N). Valor obtido: 74,26 (% C); 5,97 (% H); 0,01 (% N).

**EMBR – *m/z* (%):** 39 (17), 51 (25), 78 (100), 91 (27), 106 (69), 134 (35), 162 (M<sup>+</sup>, 60).

**IV (filme,  $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>):** 758, 1224, 1454, 1489, 1602, 1716, 2923.

3.2.2.11 Reação de 5-metileno-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[*b*]oxepina (**19l**) com HTIB

Por meio do procedimento geral descrito no item **3.2.2.8**, preparou-se uma solução de **19I** (0,080 g; 0,500 mmol) em MeOH (3 mL) e acrescentou-se HTIB (0,196 g; 0,500 mmol; 1,0 eq.). A reação foi mantida por 30 min a t.a. e o resíduo obtido após as extrações foi purificado através de coluna cromatográfica *flash* (hexanos/AcOEt, 9:1), resultando em **31I** (0,048 g; 0,28 mmol; 55%) e em **32I** (0,022 g; 0,098 mmol; 19%), ambos na forma de óleo incolor.

*3,4-di-hidro-2H-benzo[b]oxocin-5(6H)-ona (31I)*

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 1,96-2,04 (m, 2H); 2,48-2,52 (m, 2H); 3,72 (s, 2H); 4,20 (t,  $J=5,7$  Hz); 7,05-7,17 (m, 3H); 7,27 (td,  $J=2,0$  e 7,5 Hz, 1H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 27,5; 39,9; 46,2; 75,7; 122,3; 124,6; 129,1; 129,9; 130,1; 157,3; 210,1.

**Análise elementar.** Valor esperado: 74,98 (% C); 6,86 (% H); 0,00 (% N). Valor obtido: 74,14 (% C); 6,95 (% H); 0,07 (% N).

**EMBR –  $m/z$  (%):** 39 (38), 51 (32), 69 (40), 78 (100), 91 (56), 106 (40), 120 (46), 133 (85), 176 ( $M^{+}$ , 90).

**IV (filme,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 989, 1256, 1450, 1492, 1699, 2960.

*5,5-dimetóxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-benzo[b]oxocina (32I)*

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 1,61-1,72 (m, 4H); 3,04 (s, 2H); 3,25 (s, 6H); 4,06-4,09 (m, 2H); 7,01-7,09 (m, 2H); 7,16-7,25 (m, 2H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 23,4; 32,1; 35,1; 48,2 (2C); 76,6; 103,6; 121,9; 124,1; 128,3; 131,5; 131,9; 158,0.

**EMBR –  $m/z$  (%):** 51 (25), 77 (41), 91 (52), 105 (22), 121 (33), 131 (62), 149 (82), 161 (39), 190 (100).

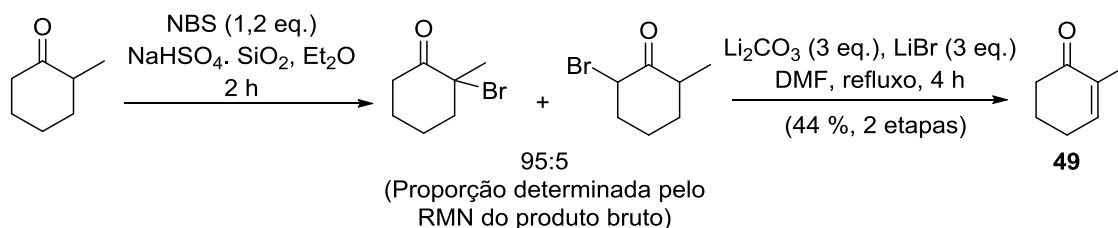
**EMAR [IES(+)]** calculado para  $[C_{13}H_{18}O_3 + Na]^{+}$ : 245,1154. Encontrado: 245,1146.

**IV (filme,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ):** 776, 1048, 1227, 1449, 1490, 1583, 1704, 2829, 2951.

### 3.3 Estudos visando à oxidação de octalinas e metileno-ciclo-hexanos

#### 3.3.1 Preparação dos substratos

##### 3.3.1.1 Preparação da 2-metil-ciclo-hex-2-enona (49)

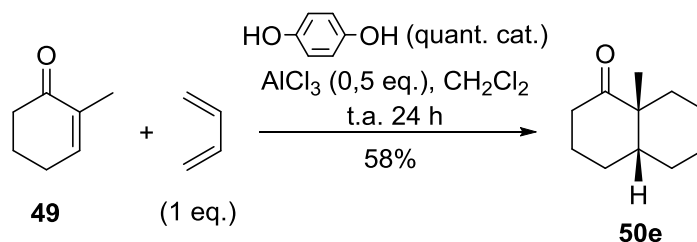


Em um balão de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 2-metil-ciclo-hexanona (10 g; 89 mmol), Et<sub>2</sub>O anidro (200 mL), NaHSiO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub> (8,9 g) e NBS (20,4 g; 169 mmol; 1,9 eq.). A mistura foi mantida sob agitação durante 3 h (com 1 h 20 de reação observou-se uma ejeção violenta da mistura reacional seguida por uma mudança de coloração do laranja para o incolor). A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado à pressão reduzida, resultando em um óleo castanho (15,5 g). O resíduo foi dissolvido em DMF anidro (150 mL) e adicionou-se Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,3; 247 mmol) e LiBr (21,5; 247 mmol). A suspensão foi mantida sob agitação em atmosfera de N<sub>2</sub> e temperatura de 130 °C durante 4 h. A mistura reacional foi resfriada até t.a. e o sólido decantado. O sobrenadante foi diluído em solução saturada de NaCl e a solução extraída com Et<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. O resíduo foi destilado sob pressão (32 mmHg, Pe= 65-74 °C) e o destilado, ainda contaminado com DMF, foi dissolvido em Et<sub>2</sub>O e extraído com solução de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e removeu-se o solvente à pressão reduzida, obtendo-se **49**<sup>176,177</sup> (4,287 g; 38,92 mmol; 44%) como um óleo levemente amarelado.

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 1,76-1,80 (q, *J* = 1,7 Hz, 3 H); 1,93-2,05 (m, 2 H), 2,29-2,38 (m, 2 H); 2,40-2,48 (m, 2 H); 6,73-6,77 (m, 1 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 15,9; 23,2; 26,0; 38,3; 135,6; 145,5; 199,9.

### 3.3.1.2 Preparação da (4a,8a)-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2H)-ona (50e)

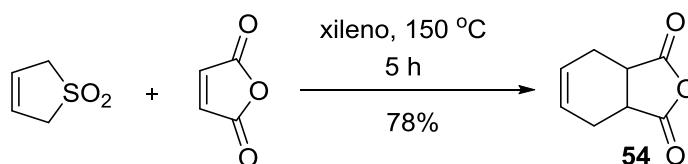


Adicionou-se **49** (2,00 g; 18,2 mmol) a uma suspensão de  $\text{AlCl}_3$  (1,20 g; 9,00 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (10 mL), sob agitação magnética e imersa em banho de gelo. Depois de alguns minutos, o  $\text{AlCl}_3$  se dissolveu e resultou em uma solução amarela, a qual adicionou-se hidroquinona (1 ponta de espátula) e 1,3-butadieno (1,0 g; 19 mmol) recém condensado. O frasco foi fechado com uma tampa e agitou-se a solução por 24 h à t.a.. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre água e éter. A fase orgânica foi extraída três vezes com  $\text{Et}_2\text{O}$  e lavou-se as fases orgânicas combinadas com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e  $\text{NaCl}$ , sucessivamente. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e removeu-se o solvente à pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt : Hexanos, 1:9), resultando em **50e**<sup>143,144</sup> como um óleo levemente amarelado (1,743 g; 10,61 mmol; 58%).

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 1,13 (s, 3 H); 1,57-2,70 (m, 11 H); 5,55-5,71 (m, 2 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 20,6; 25,5; 28,0; 28,3; 31,4; 37,5; 41,2; 47,9; 123,2; 124,4; 215,4.

### 3.3.1.3 Preparação da 3a,4,7,7a-tetra-hidro-isobenzofuran-1,3-diona (54)



Preparou-se uma solução de anidrido maleico (0,311 g; 3,2 mmol) e 3-sulfoleno

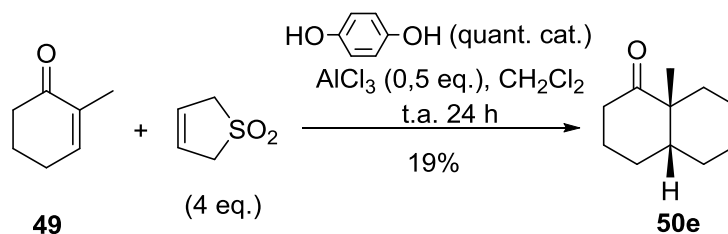
(0,500 g; 4,3 mmol) em xileno (10 mL). A mistura foi aquecida a 150 °C e mantida sob agitação magnética por 5 h. Removeu-se o banho de óleo e a mistura reacional foi mantida à t.a. por não mais que 2 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em **54**<sup>157</sup> como cristais levemente amarelados (0,382 g; 2,51 mmol; 78%).

**p.f.:** 96,9-99,0 °C (literatura<sup>157</sup>: 99-102 °C).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 2,26-2,36 (m, 2 H); 2,59-2,68 (m, 2 H); 3,37-3,40 (m, 2 H); 5,98-6,00 (m, 2 H).

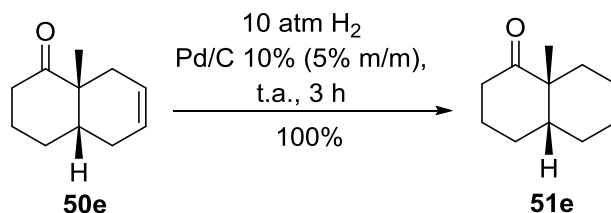
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 23,3 (2C); 39,5 (2C); 127,6 (2C); 174,1 (2C).

### 3.3.1.4 Preparação da (4a,8a-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2H)-ona) (**50e**) pela geração de 1,3-butadieno *in situ*



Em um balão de duas bocas, adicionou-se **49** (1,00 g; 9,08 mmol) a uma suspensão de AlCl<sub>3</sub> (0,600 g; 4,50 mmol; 0,5 eq.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (10 mL), sob agitação magnética e imersa em banho de gelo. Depois de alguns minutos, o AlCl<sub>3</sub> se dissolveu e resultou em uma solução amarela, a qual adicionou-se hidroquinona (1 ponta de espátula) e o 1,3-butadieno gerado *in situ* pelo aquecimento com pistola de aquecimento do 3-sulfoleno (4,25 g; 36,0 mmol; 4,0 eq.) (**Figura 31**). Fechou-se o balão reacional e a solução foi agitada por 24 h à t.a.. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre água e éter. A fase orgânica foi extraída três vezes com Et<sub>2</sub>O e lavou-se as fases orgânicas combinadas com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e NaCl, sucessivamente. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e teve o solvente removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (AcOEt : Hexanos, 1:6) resultando em **50e**<sup>143,144</sup> como um óleo levemente amarelado (0,306 g; 1,72 mmol; 19%).

## 3.3.1.5 Preparação da (4a,8a)-octa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2H)-ona (51e)

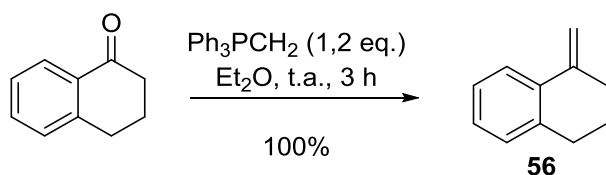


Em um reator hidrogenador, acrescentou-se uma mistura de **50e** (1,52 g; 9,26 mmol), EtOH (30 mL) e Pd/C 10% (m/m) (0,076 g; 5% m/m). O hidrogenador foi purgado três vezes com H<sub>2</sub>. Manteve-se a mistura reacional sob agitação magnética durante 2 h a uma pressão de 10 atm. Passado esse tempo, o catalisador foi removido por filtração através de uma pequena coluna de sílica *flash* (5 cm de altura x 2 cm de diâmetro). Utilizou-se Et<sub>2</sub>O como eluente e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, resultando em **51e**<sup>161</sup> como um óleo incolor (1,57 g; 10,0 mmol; 100%).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 0,87-1,01 (m, 1 H); 1,21 (s, 3 H); 1,24-2,19 (m, 14 H); 2,24-2,33 (m, 1 H); 2,44-2,55 (m, 1 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 22,9 (2C); 25,2; 25,9; 26,6; 28,9; 34,1; 38,0; 44,7; 49,4; 215,9.

## 3.3.1.6 Preparação do 1,2,3,4-tetra-hidro-1-metilenonaftaleno (56)



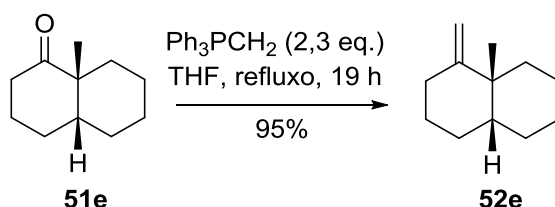
O composto **56** foi preparado de acordo com o procedimento geral **3.2.1.12** utilizando uma solução de brometo de metil-trifenil-fosfônio (0,857 g; 2,40 mmol; 1,2 eq.) e KOt-Bu (0,269 g; 2,40 mmol; 1,2 eq.) em Et<sub>2</sub>O anidro (10 mL) e uma solução de α-tetralona (0,292 g; 2,00 mmol) em Et<sub>2</sub>O anidro (5 mL). Após 3h de reação, o teste por CCD indicou consumo total do material de partida. Filtrou-se a mistura reacional por uma pequena coluna de sílica *flash* (5 cm de altura x 2 cm de diâmetro), utilizando-se

hexanos como eluente. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, resultando em **56**<sup>64</sup> como um óleo incolor (0,283 g; 1,99 mmol; 100 %).

**RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 1,86-1,91 (q,  $J = 6,5$  Hz, 2 H); 2,53-2,56 (m, 2 H); 2,83-2,86 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2 H); 4,94-4,95 (dd,  $J = 1,5$  Hz e 2,5 Hz, 1 H); 5,47 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1 H); 7,09-7,11 (m, 1 H); 7,13-7,18 (m, 2 H); 7,63-7,65 (m, 1 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 23,8; 30,4; 33,2; 107,8; 124,2; 125,9; 127,6; 129,2; 134,7; 143,5.

### 3.3.1.7 Preparação do (4a,8a)-deca-hidro-8a-metil-1-metil-naftaleno (**51e**)

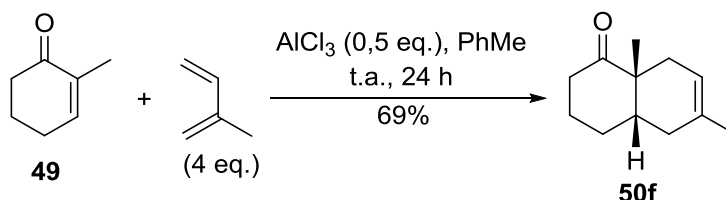


Preparou-se uma solução de brometo de metil-trifenil-fosfônio previamente seco por 5 h a 100 °C sob 4 mbar (3,13 g; 8,77 mmol; 2,6 eq.) e KOt-Bu (0,785 g; 7,00 mmol; 2,1 eq.) em THF anidro (50 mL), que resultou em uma mistura amarelo canário. O meio reacional foi agitado por 3 h sob N<sub>2</sub> e refluxo. Gota a gota, adicionou-se uma solução de **51e** (0,515 g; 3,38 mmol) em THF anidro (7 mL) e a mistura reacional foi mantida sob refluxo em atmosfera de N<sub>2</sub> por 16 h. Para finalizar a reação, acrescentou-se cuidadosamente acetona (10 mL) e agitou-se a solução por mais 30 min a 100 °C. Após a mistura atingir a t.a., acrescentou-se H<sub>2</sub>O (20 mL) e fez-se extração com Et<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e teve o solvente removido à pressão reduzida. Purificou-se o resíduo em coluna cromatográfica (AcOEt : hexanos, 1:6), obtendo-se **50e**<sup>167</sup> como um óleo incolor (0,484 g; 3,22 mmol; 95%).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 1,02-1,12 (m, 1 H); 1,14 (s, 3 H); 1,39-1,68 (m, 10 H); 1,77-1,83 (m, 1 H); 1,95-2,04 (m, 1 H); 2,13-2,21 (m, 1 H); 2,24-2,35 (m, 1 H); 4,66-4,67 (m, 1 H); 4,76-4,78 (m, 1 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 22,4; 23,8; 25,6; 28,2; 28,3; 29,7; 33,2; 36,1; 39,9; 43,5; 107,6; 153,4.

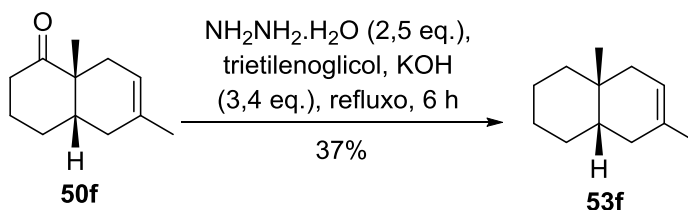
### 3.3.1.8 Preparação da (4a,8a)-6,8a-dimetil-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-naftalen-1(2H)-ona (50f)



A uma suspensão de  $\text{AlCl}_3$  (0,614 g; 9,20 mmol; 0,5 eq.) em tolueno anidro (40 mL) foi adicionada a 2-metil-ciclo-hexen-2-enona **49** (2,00 g; 18,2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 20 min e adicionou-se isopreno (7,2 mL; 72 mmol; 4,0 eq.) sob banho de gelo. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação à t. a. por 24 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  ao resíduo e fez-se extração com  $\text{Et}_2\text{O}$ . A fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  e solução saturada de NaCl, seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash (hexanos/ $\text{AcOEt}$  1:9) resultando no produto **50f**<sup>154,155,178</sup> (2,241 g; 12,6 mmol; 69%) como um óleo amarelo.

**RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 1,10 (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 1,60-1,76 (m, 6H); 1,93-2,69 (m, 5H); 5,29-5,33 (m, 1H).

### 3.3.1.9 Preparação do (4a,8a)-4a,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-naftaleno (53f)



A uma mistura de KOH (0,886 g; 11,1 mmol 3,4 eq.) em trietilenoglicol (12 mL), adicionou-se **50f** (0,584 g; 3,28 mmol). Após refluxo de 20 min, adicionou-se



NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (0,4 mL; 8,3 mmol; 2,5 eq.). A mistura foi mantida sob refluxo de 1,5 h e removeu-se a água de resfriamento do condensador até que a temperatura atingisse 195 °C, continuando-se então o refluxo por mais 4,5 h. A mistura reacional foi resfriada até a t. a. e acrescentou-se H<sub>2</sub>O e solução de HCl 6 M para a neutralização do meio. Extraíu-se a mistura resultante com pentano (três vezes) e as fases orgânicas misturadas foram lavadas com solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com MgSO<sub>4</sub> e, após filtração, o solvente foi removido por evaporação. Purificou-se o resíduo por coluna cromatográfica (100% pentano), obtendo-se **53f**<sup>143,144</sup> como um óleo incolor (0,189 g; 1,15 mmol; 37%).

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 0,87 (s, 3 H); 1,08-1,55 (m, 12 H); 1,62 (s, 3 H); 2,24-2,29 (m, 2 H); 5,23-5,24 (m, 1 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 22,4; 23,7; 26,4; 28,5; 29,5; 31,3; 31,6; 34,8; 39,0; 40,5; 118,4; 130,5.

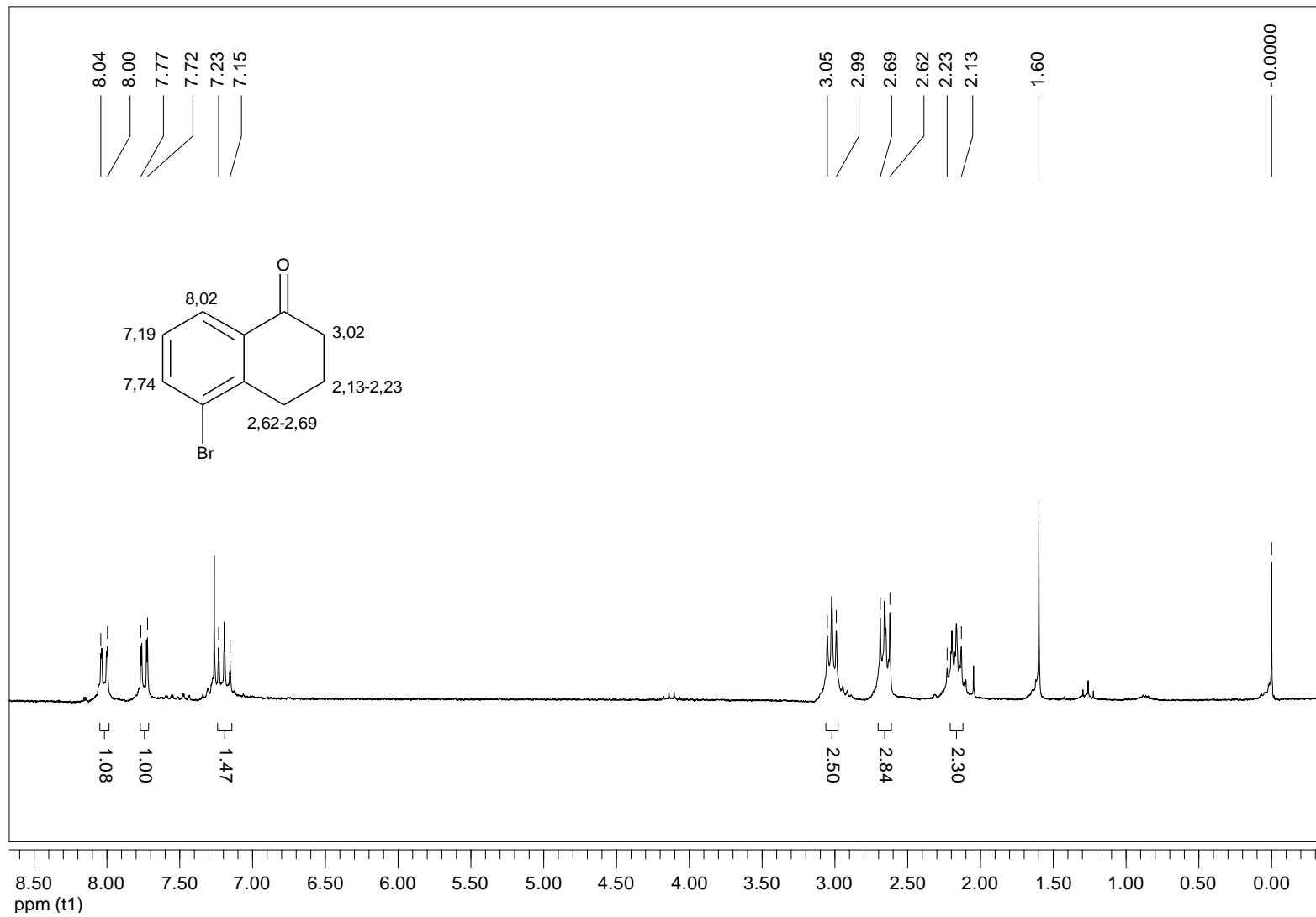


## ***4. Espectros de RMN***

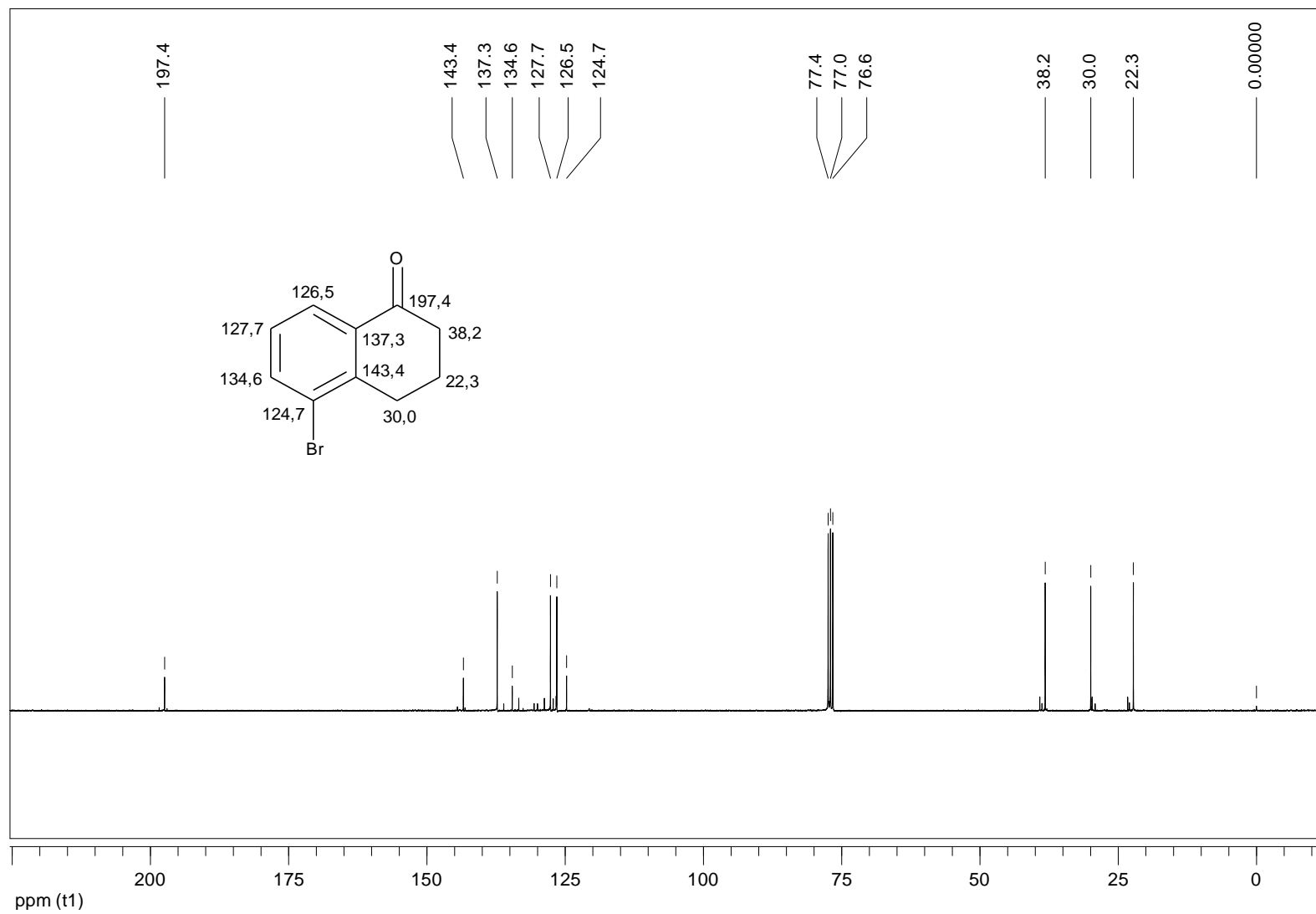
---



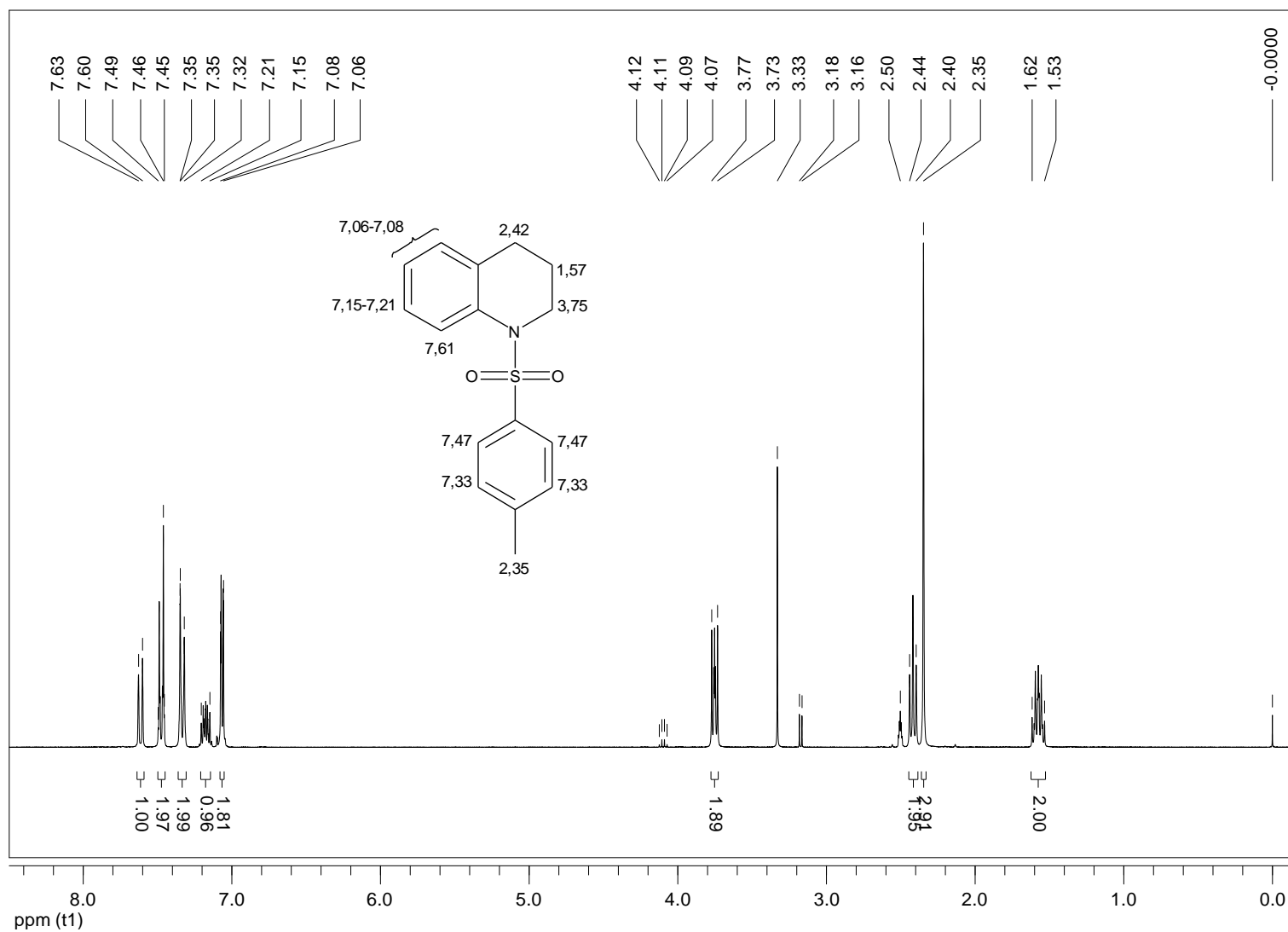
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-bromo-1-tetralona (**12j**) (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



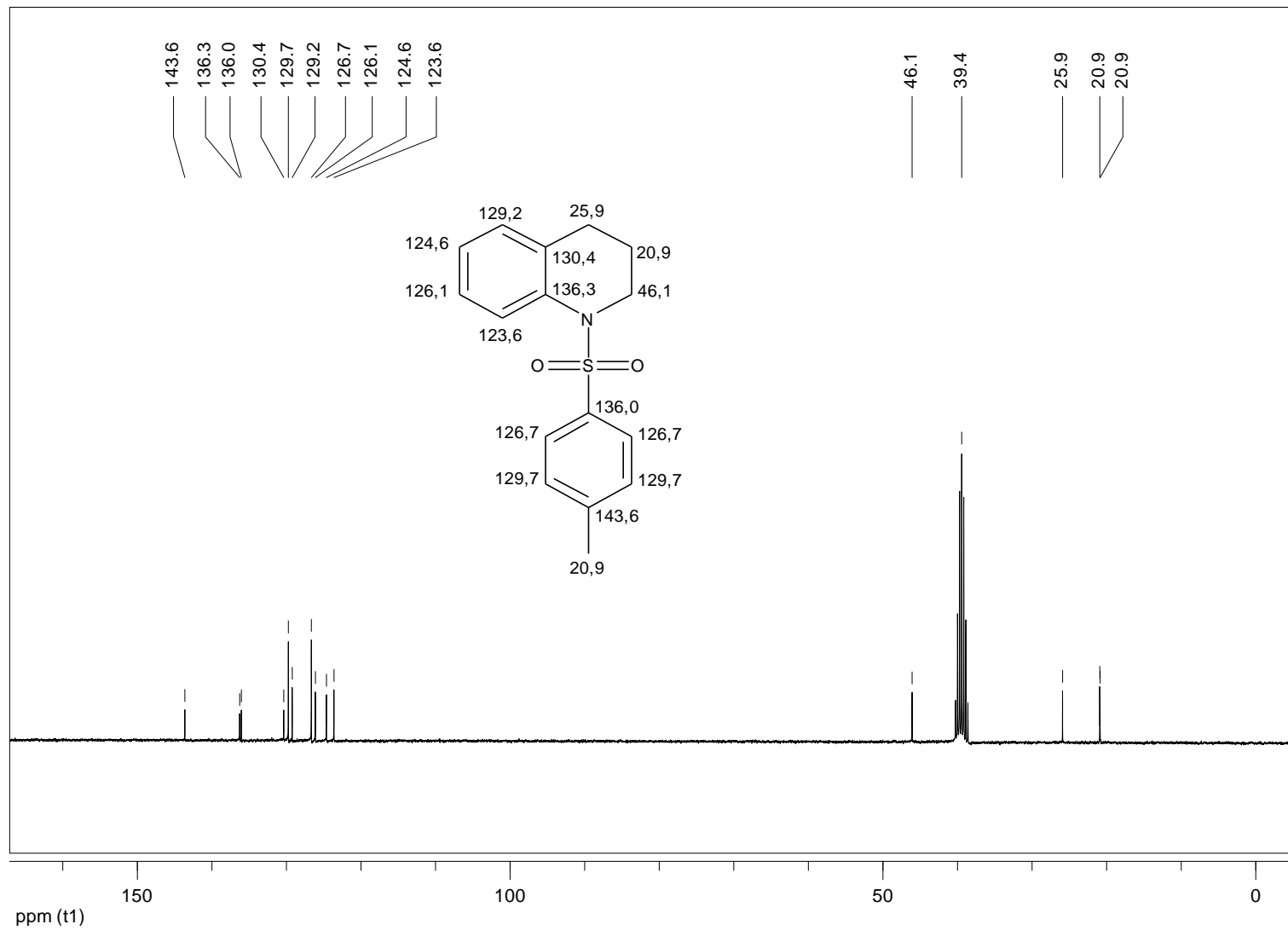
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-bromo-1-tetralona (**12j**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-tosil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolina (**14k**) (300 MHz, DMSO)

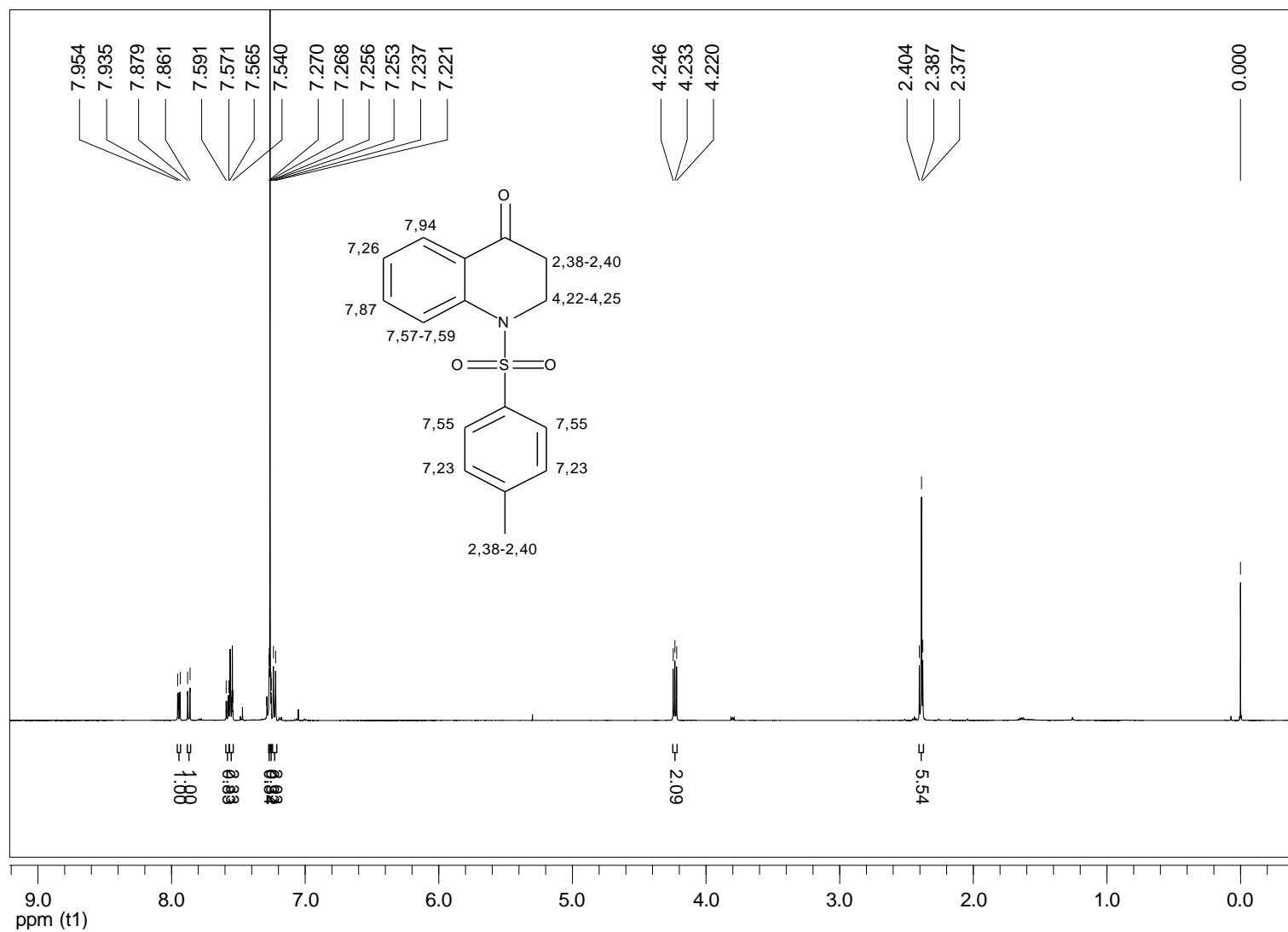


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-tosil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolina (**14k**) (75 MHz, DMSO)

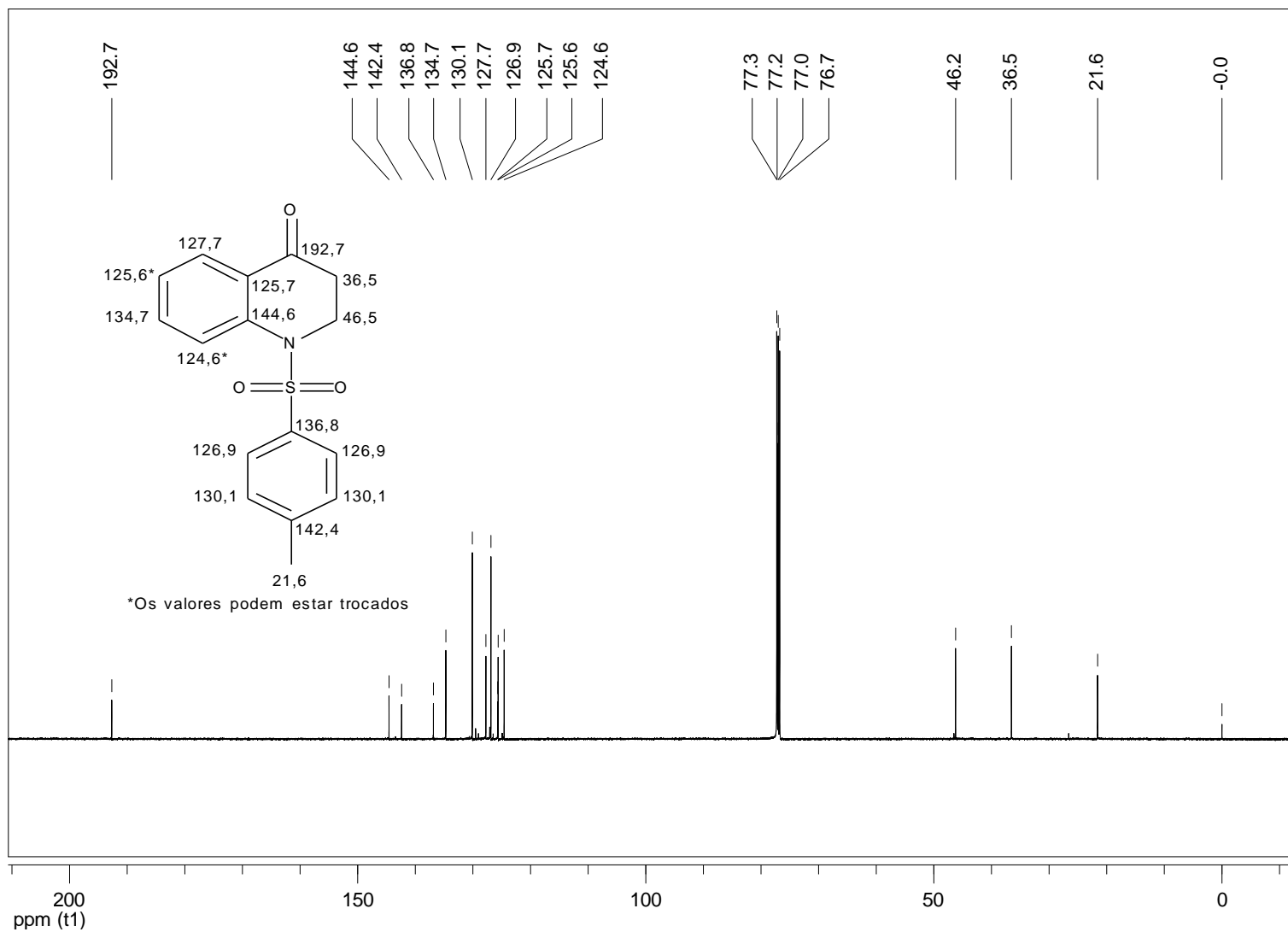




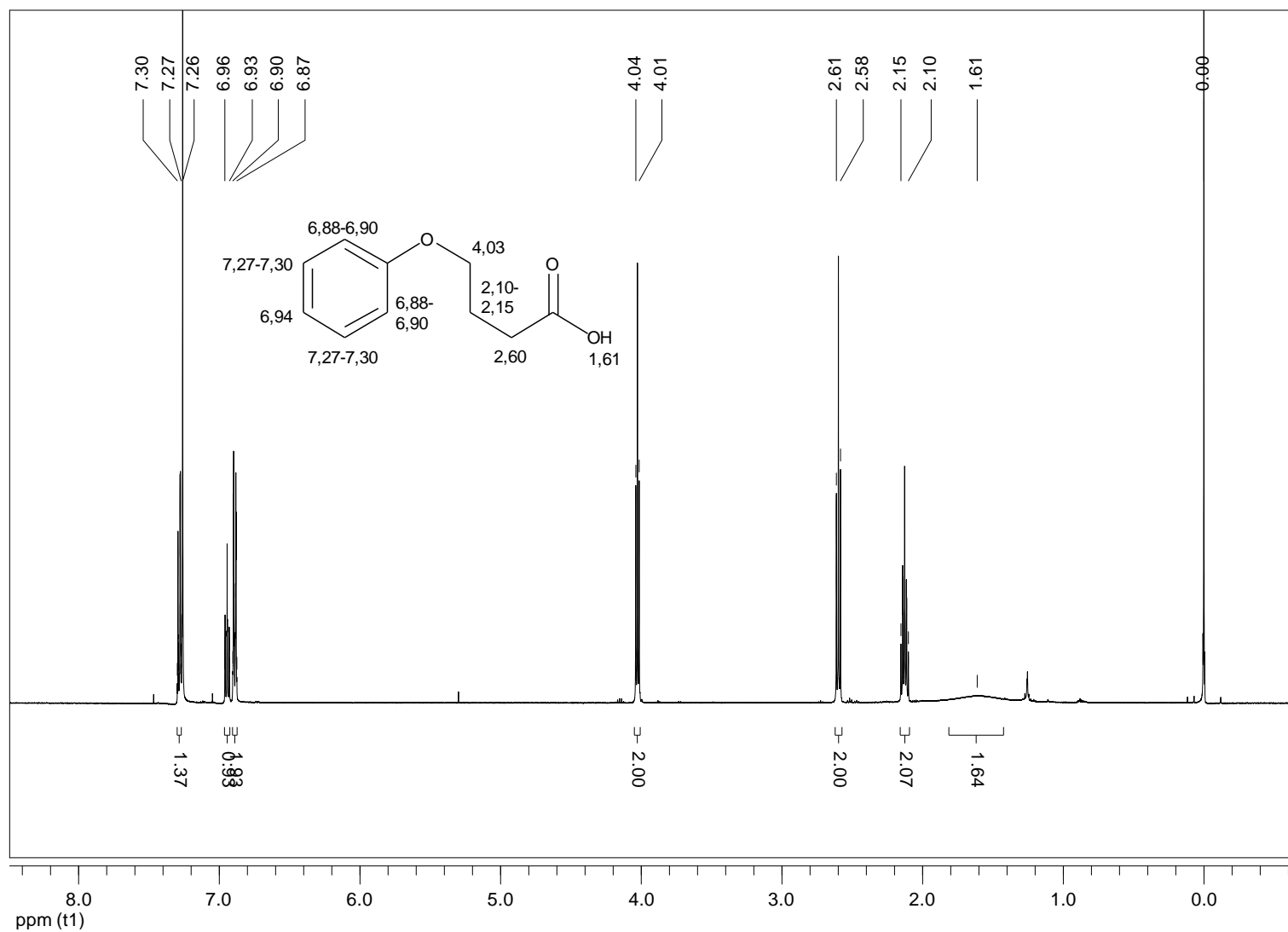
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-tosil-2,3-di-hidro-quinolin-4(1H)-ona (**12k**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



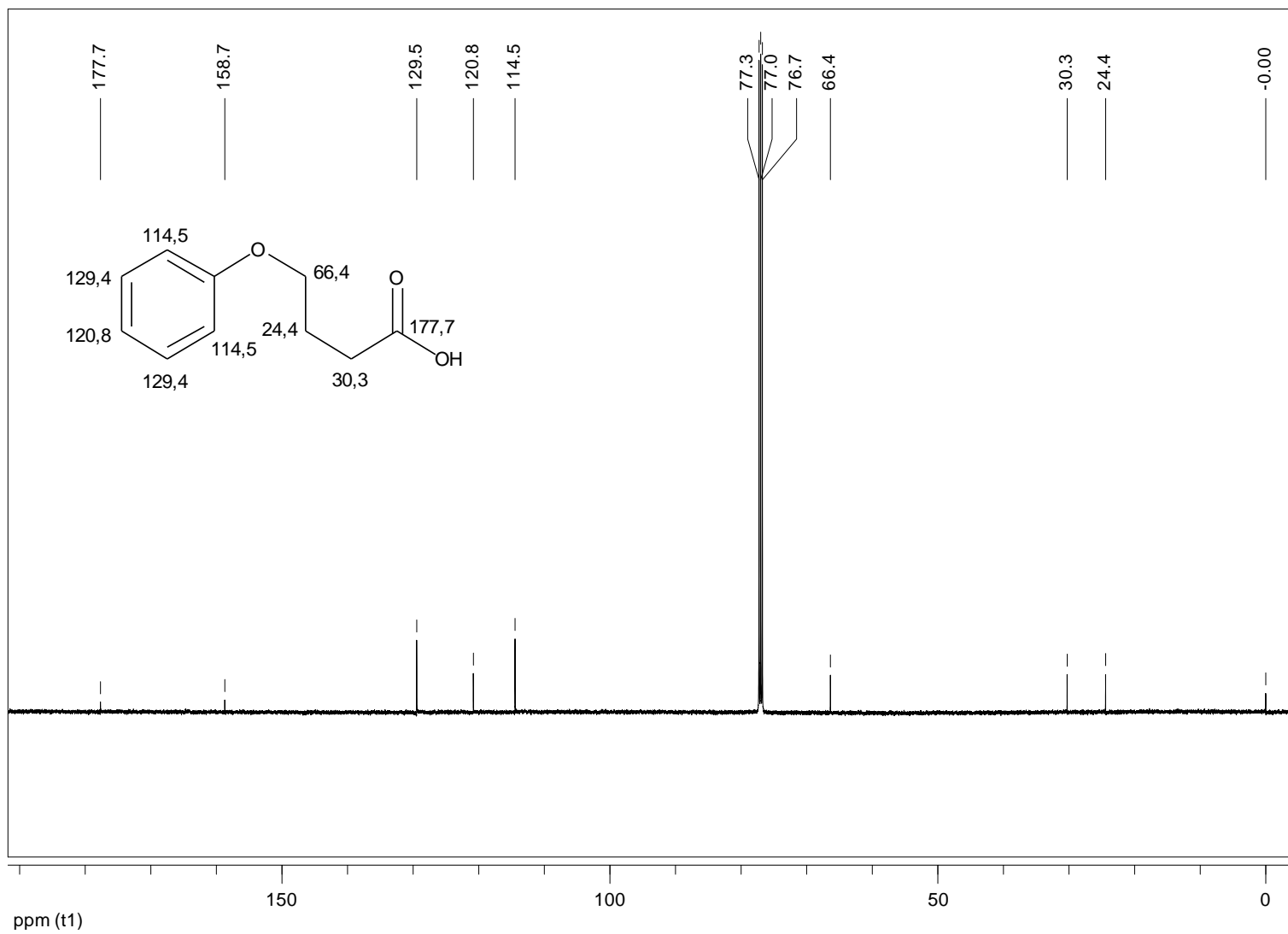
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-tosil-2,3-di-hidro-quinolin-4(1H)-ona (**12k**) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



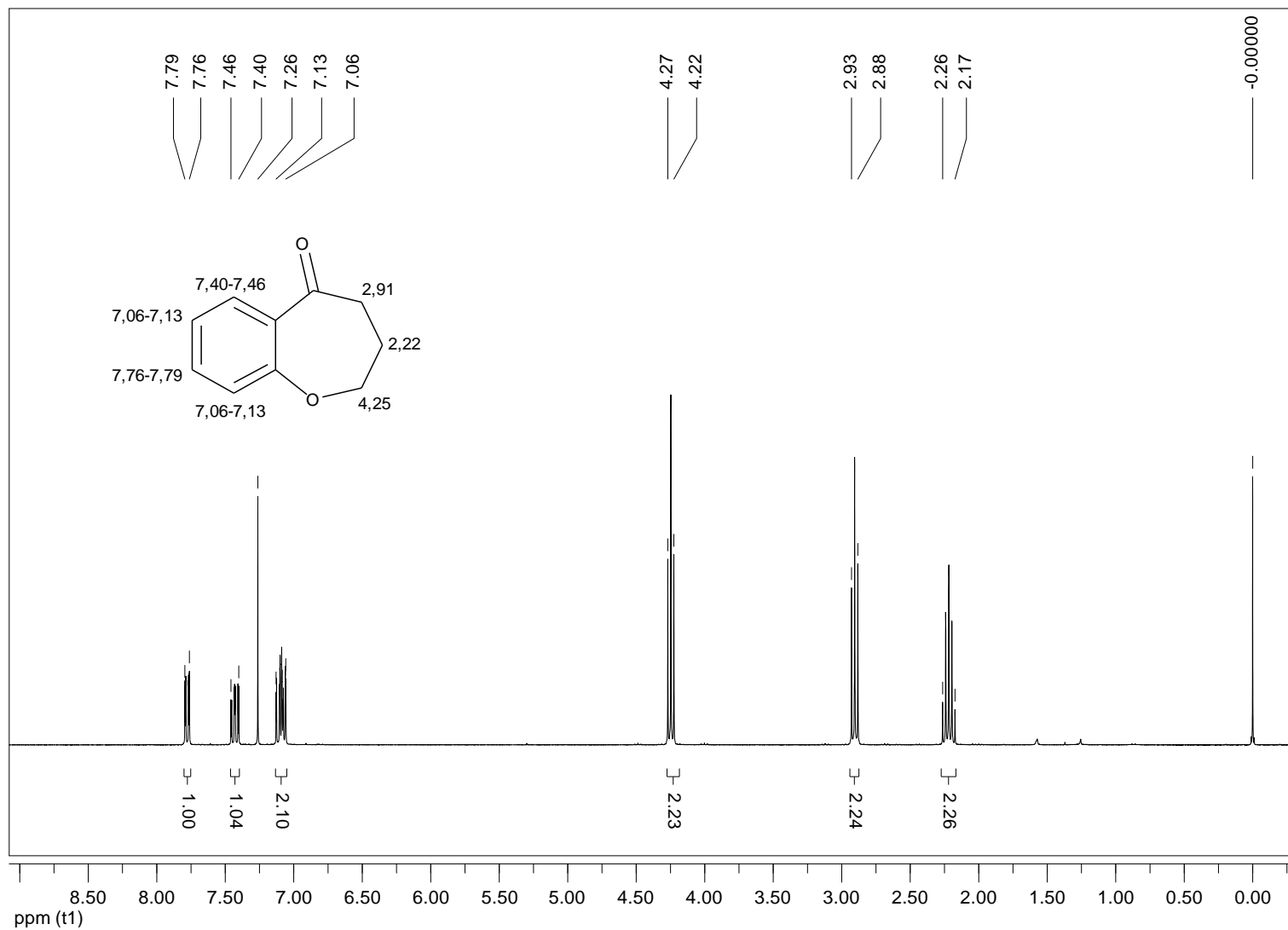
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ácido 4-fenóxi-butanóico (**15**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



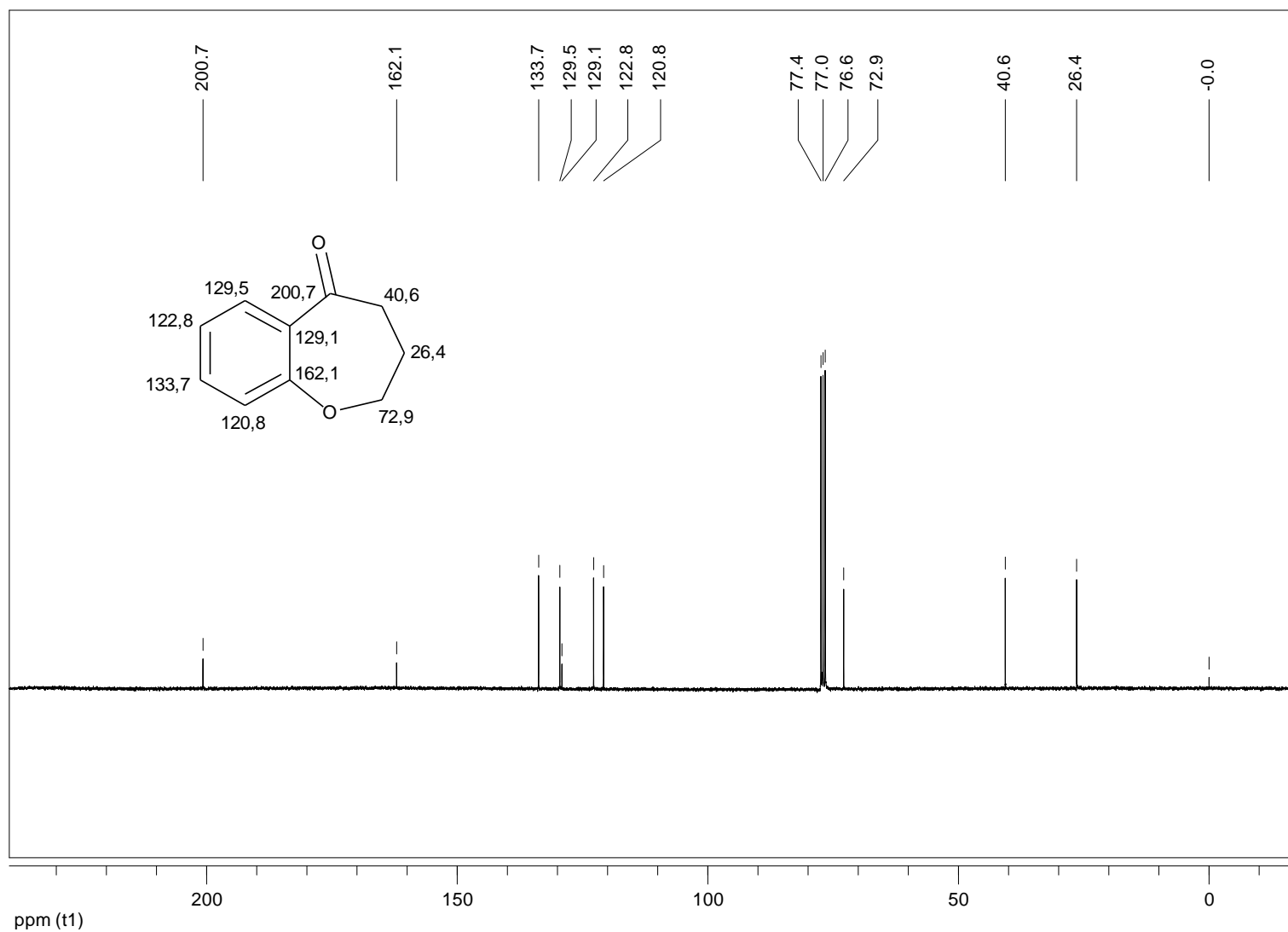
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ácido 4-fenóxi-butanóico (**15**) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



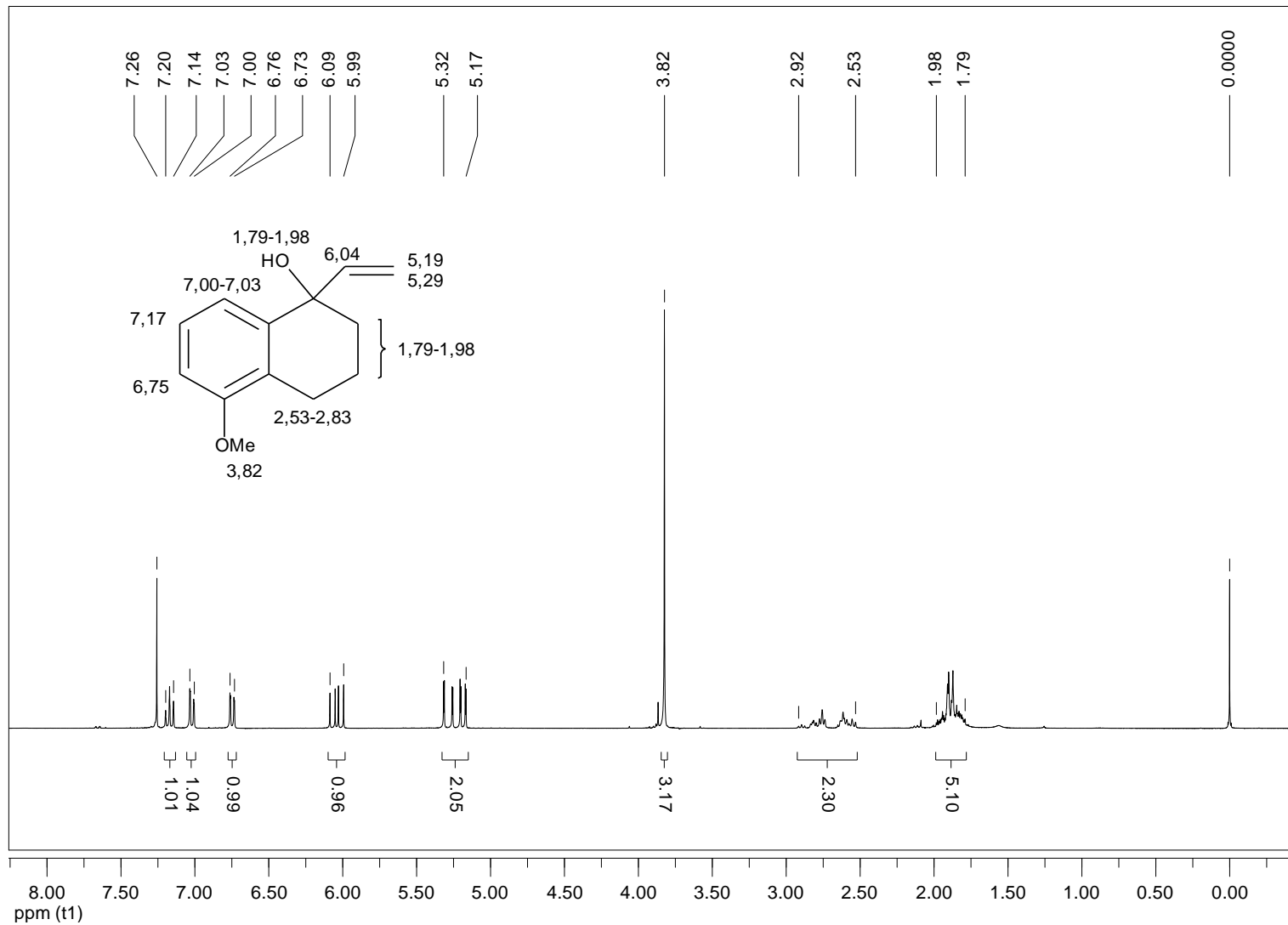
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3,4-di-hidro-benzo[*b*]oxepin-5(2*H*)-ona (**12I**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



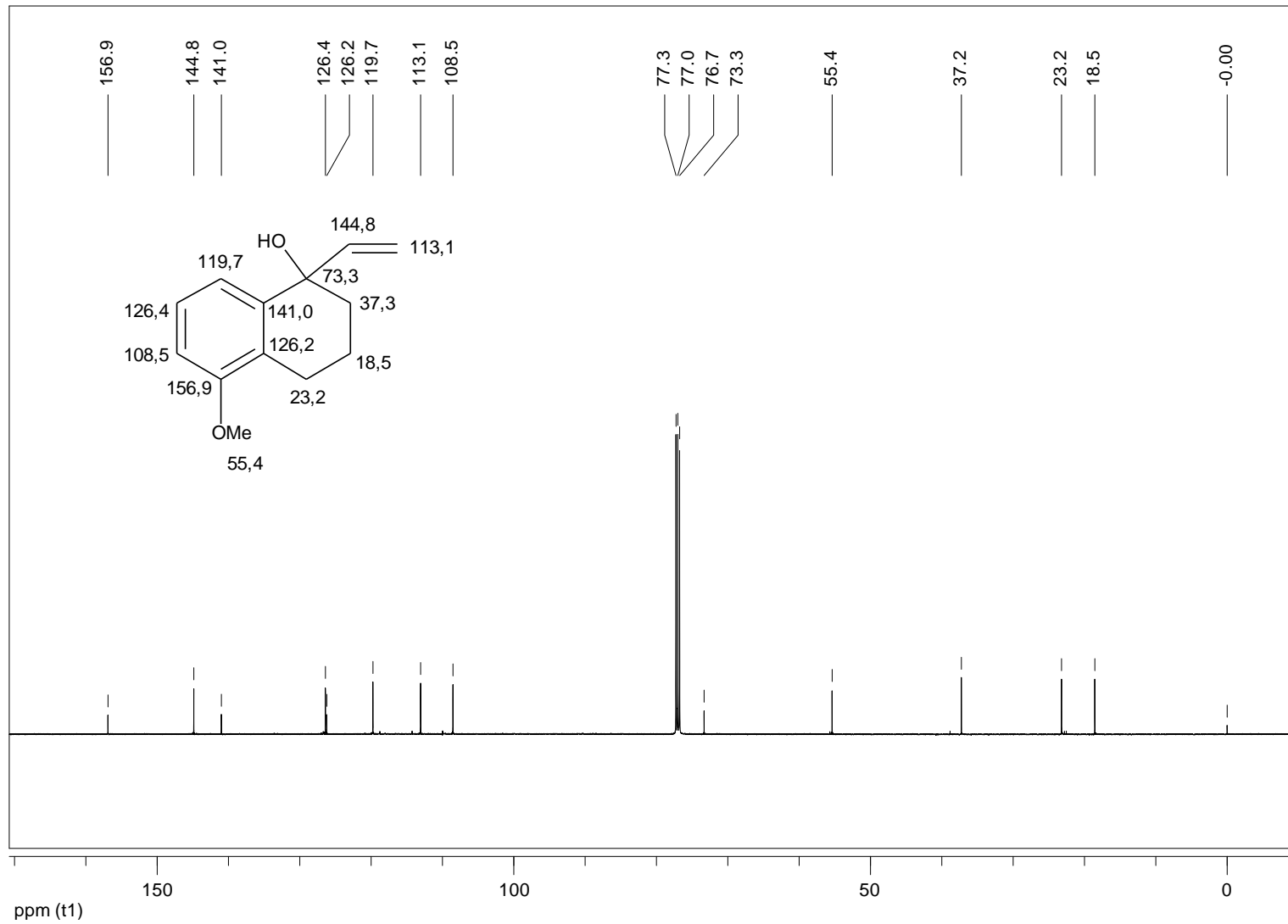
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3,4-di-hidro-benzo[*b*]oxepin-5(2*H*)-ona (**12I**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ol (**15m**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

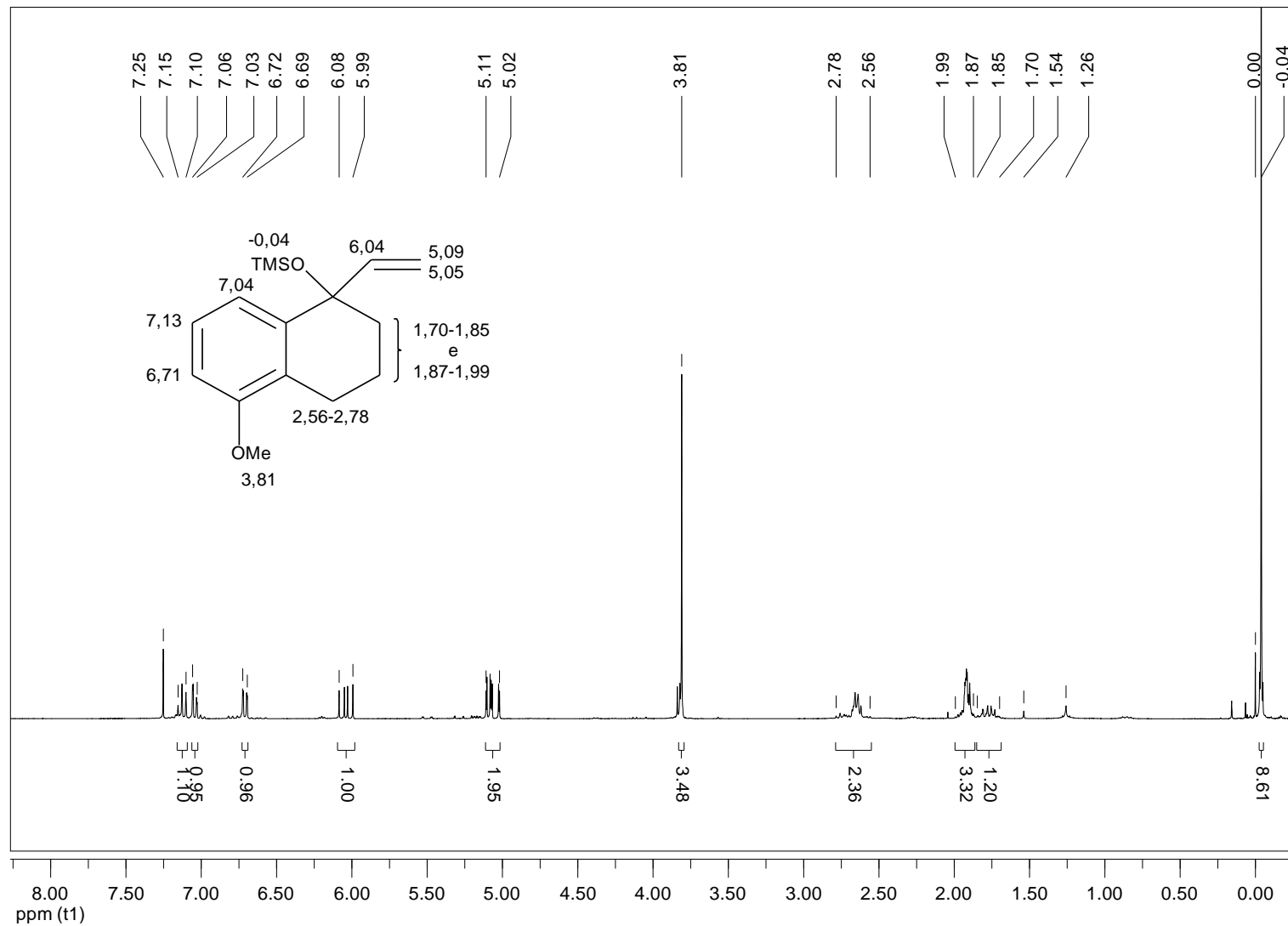


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ol (**15m**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

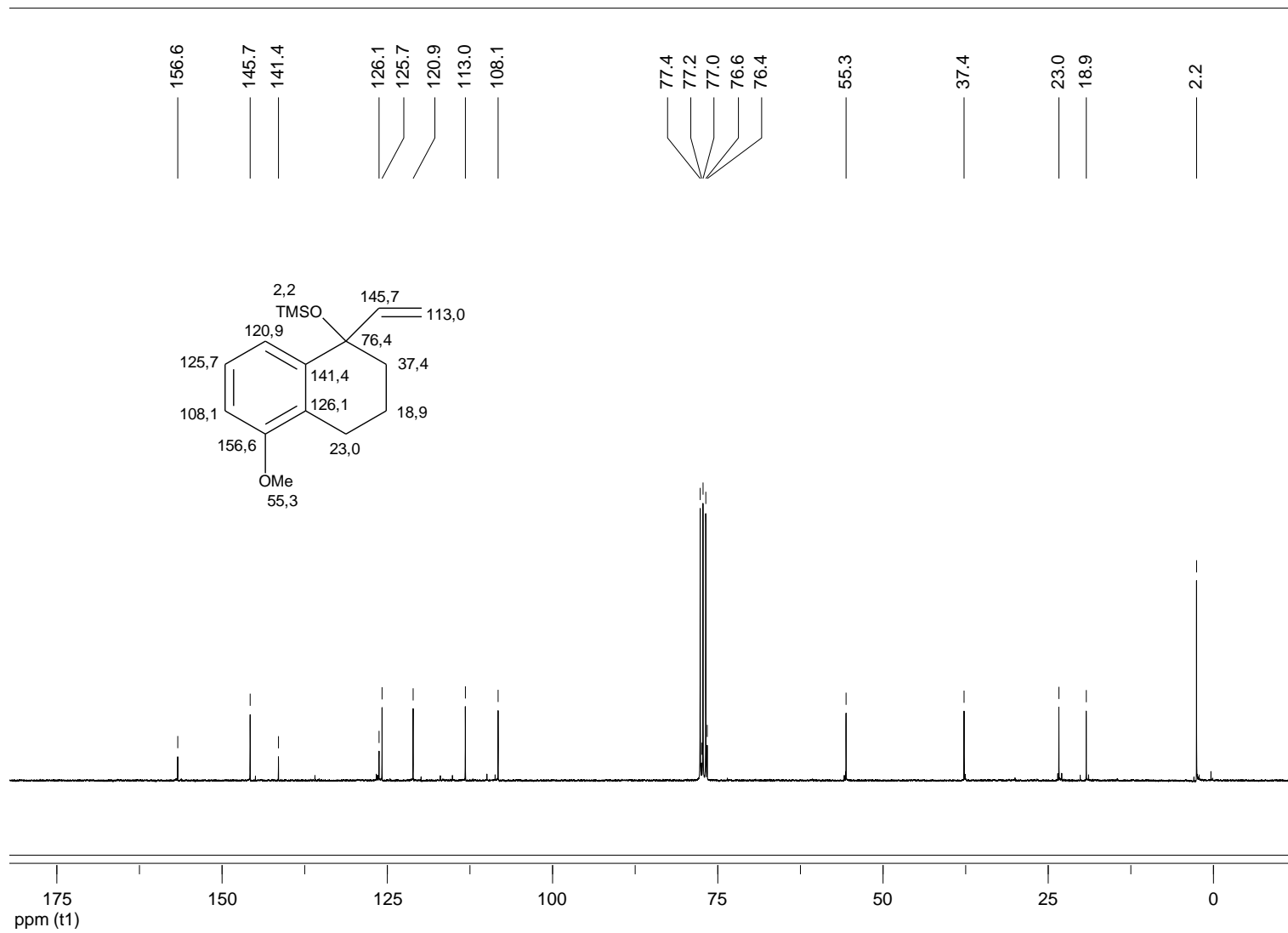




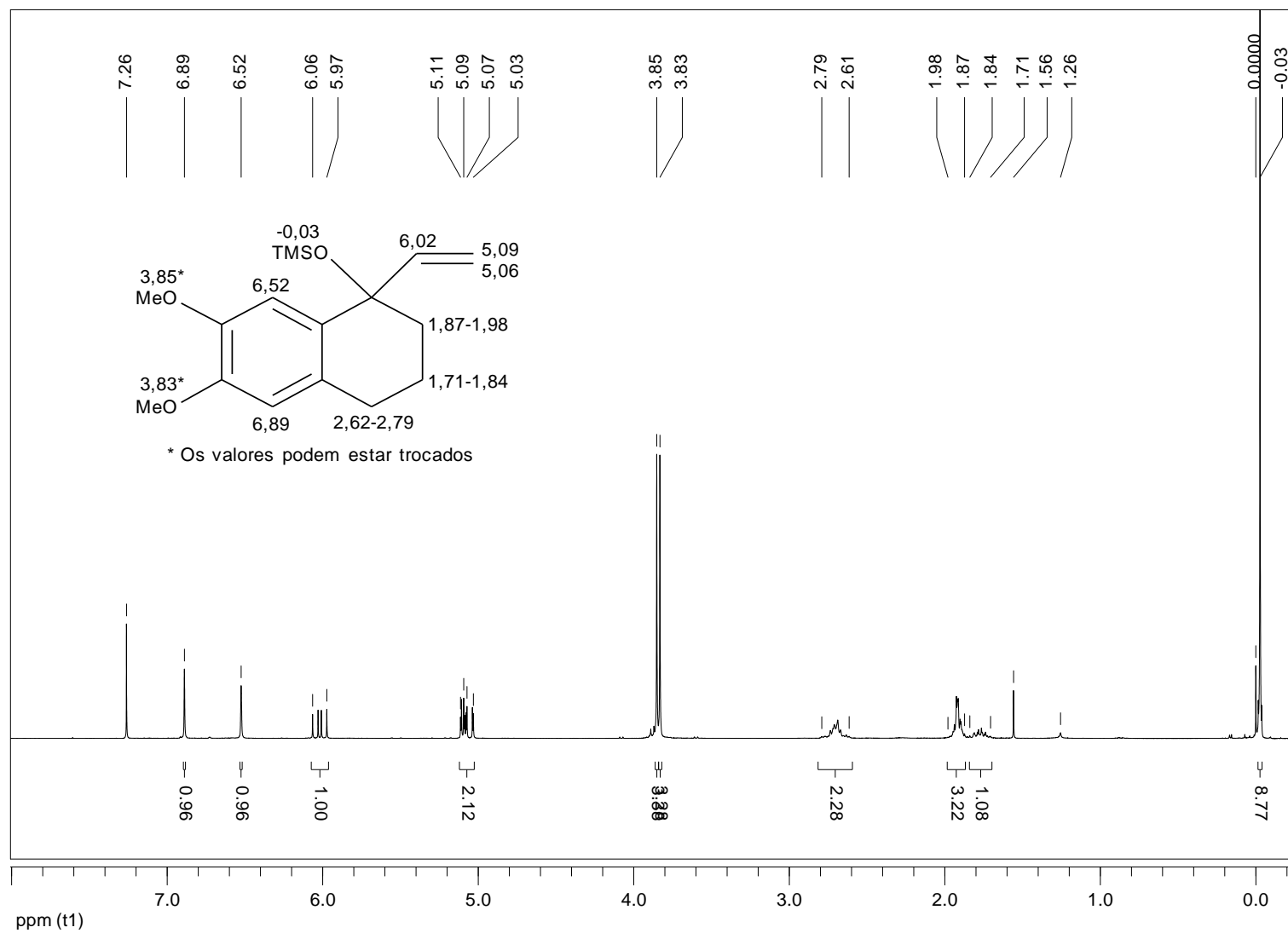
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5m**) (300 MHz)



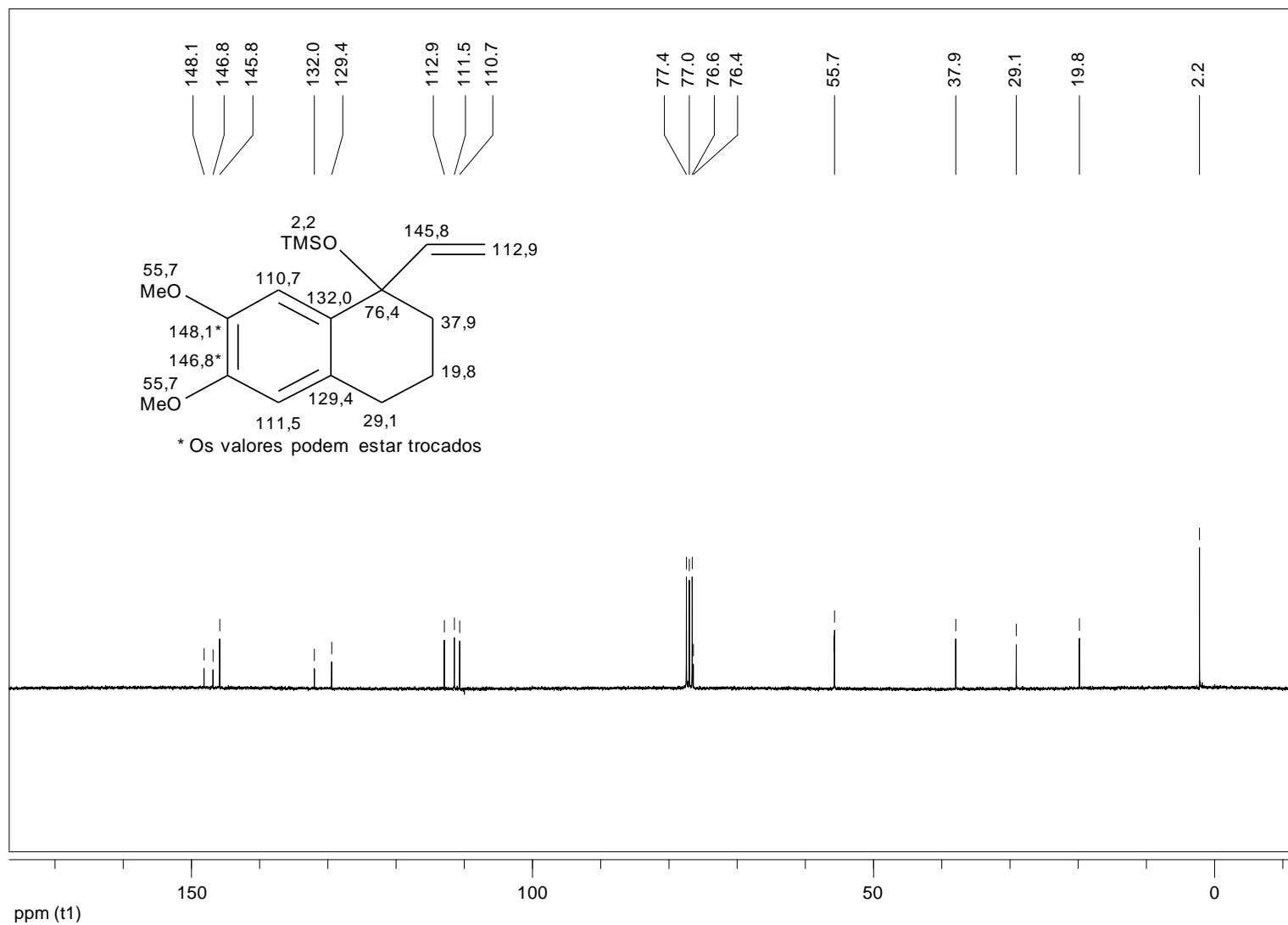
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (1,2,3,4-tetra-hidro-5-metóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5m**) (75 MHz)



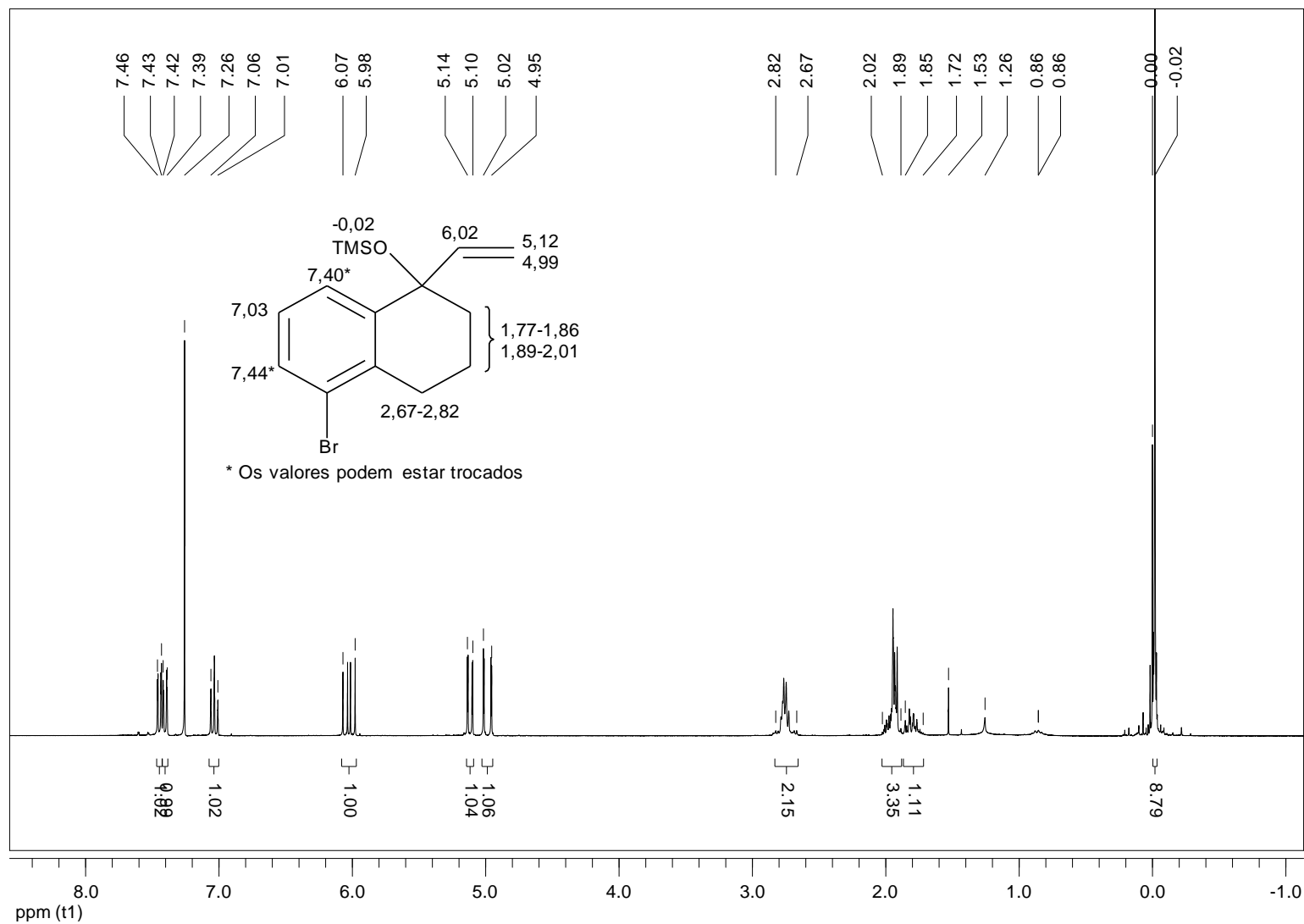
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (1,2,3,4-tetra-hidro-6,7-dimetóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5n**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



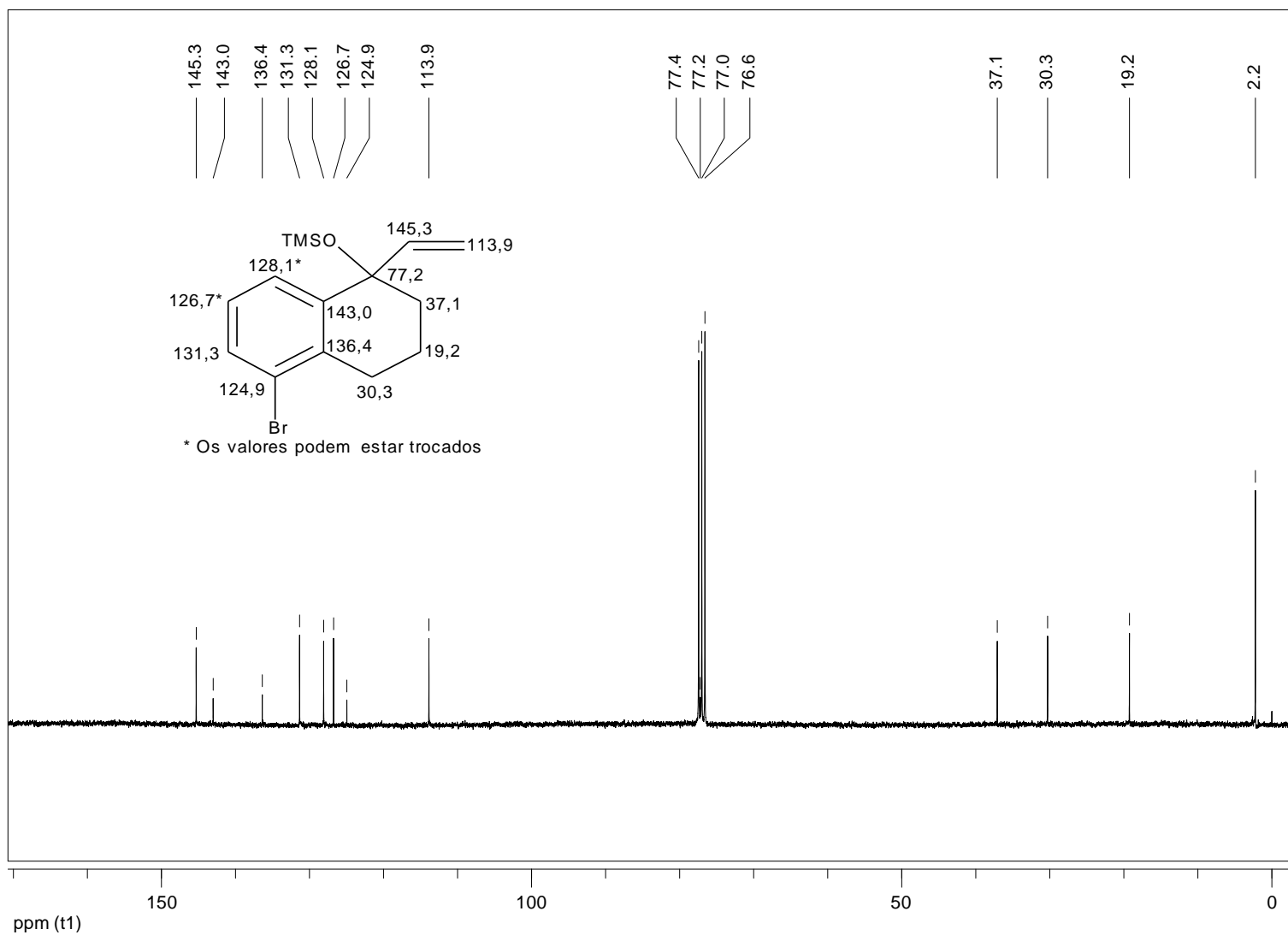
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (1,2,3,4-tetra-hidro-6,7-dimetóxi-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5n**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



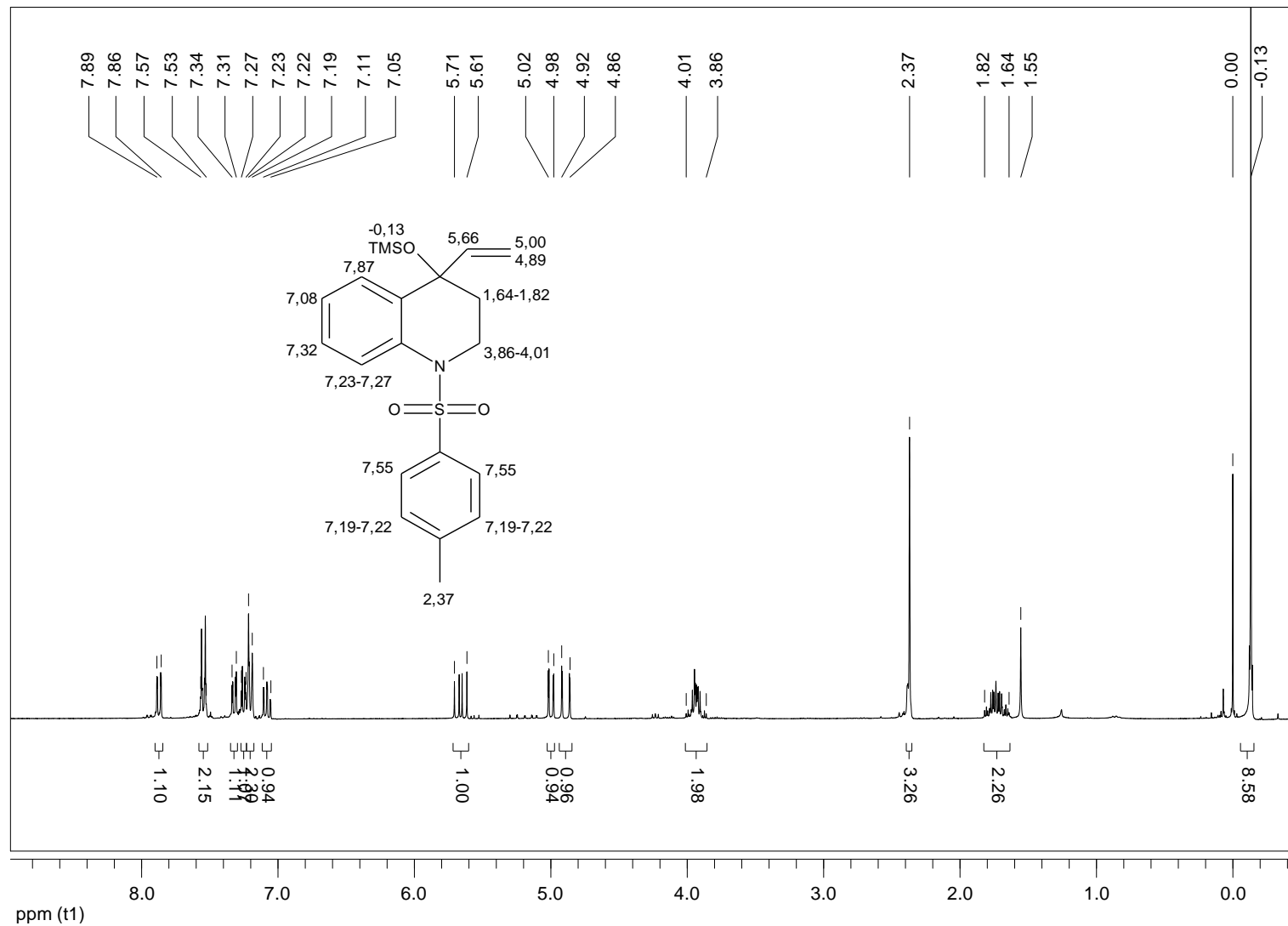
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5j**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



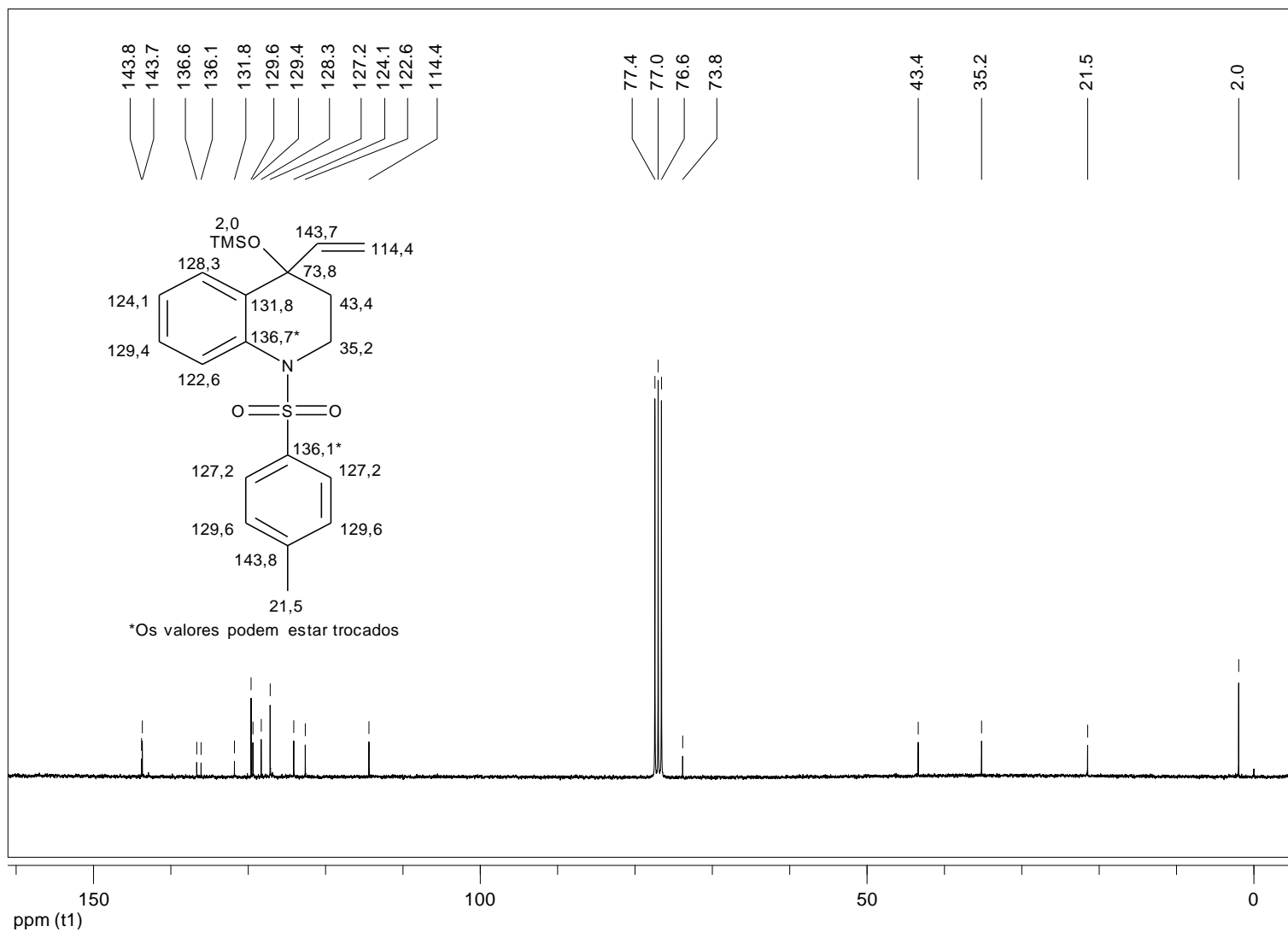
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-1-vinil-naftalen-1-ilóxi)trimetilsilano (**5j**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-tosil-4-((trimetil-silil)oxi)-4-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolina (**5k**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



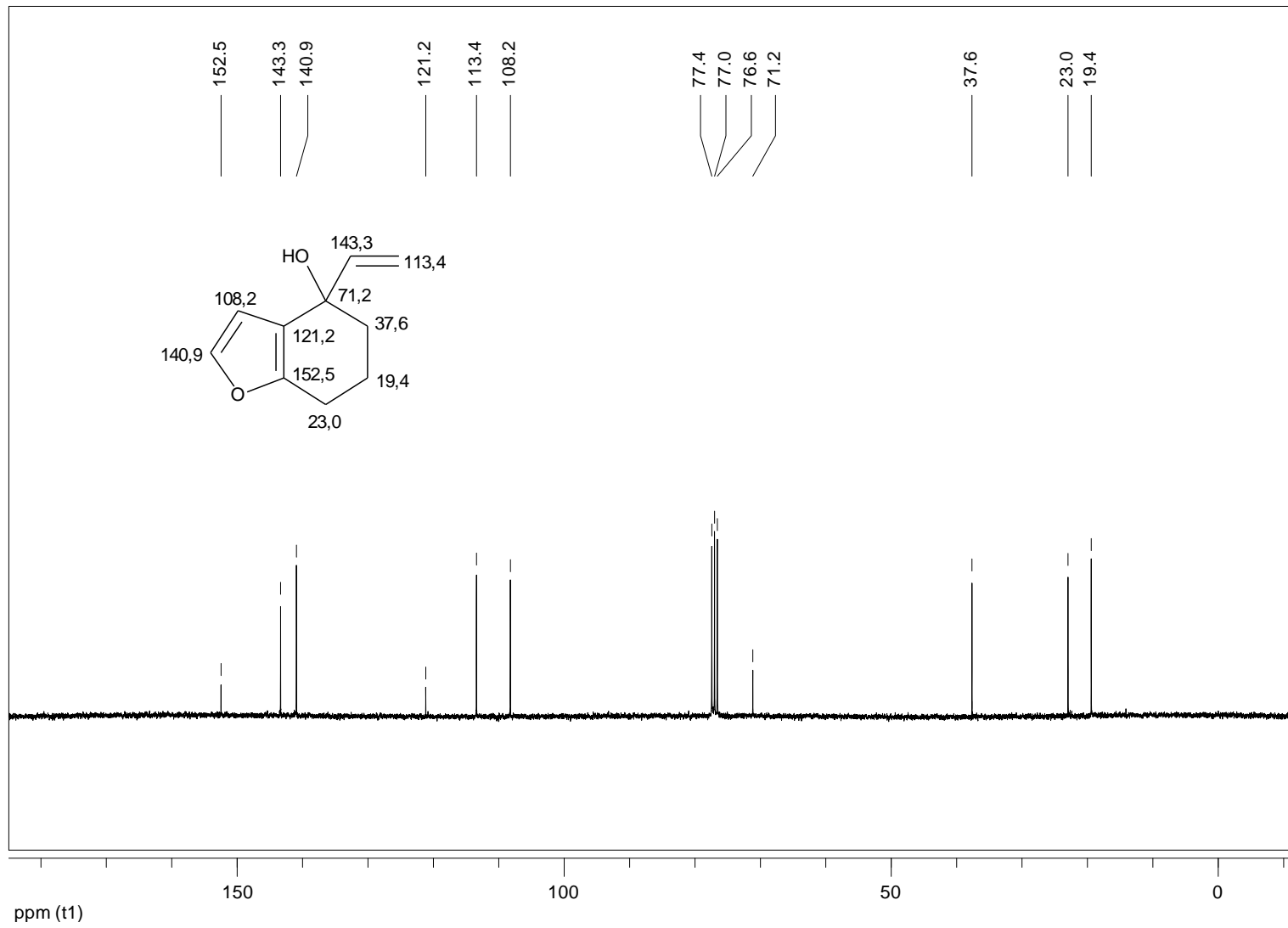
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-tosil-4-((trimetilsilil)oxi)-4-vinil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolina (**5k**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



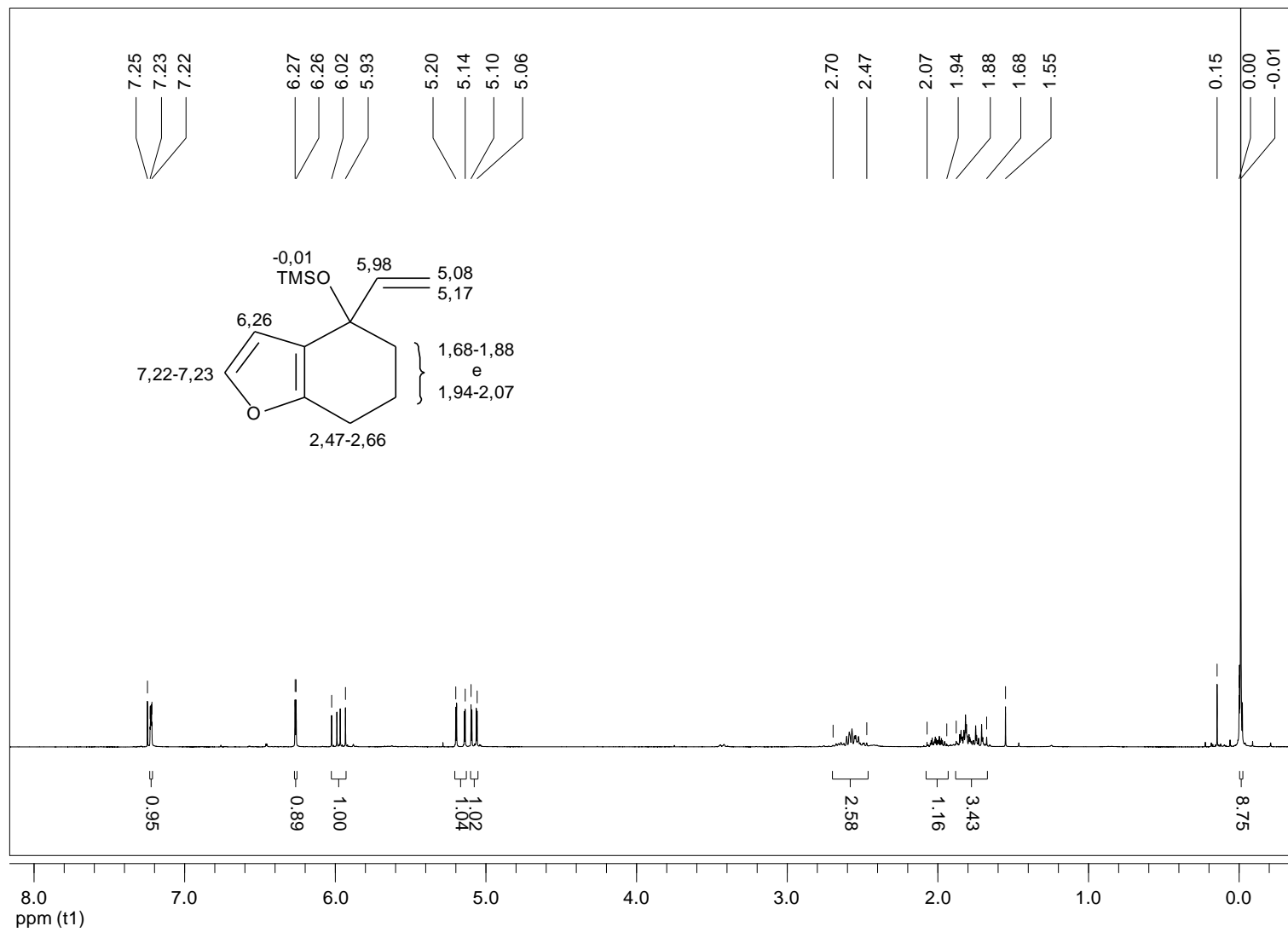




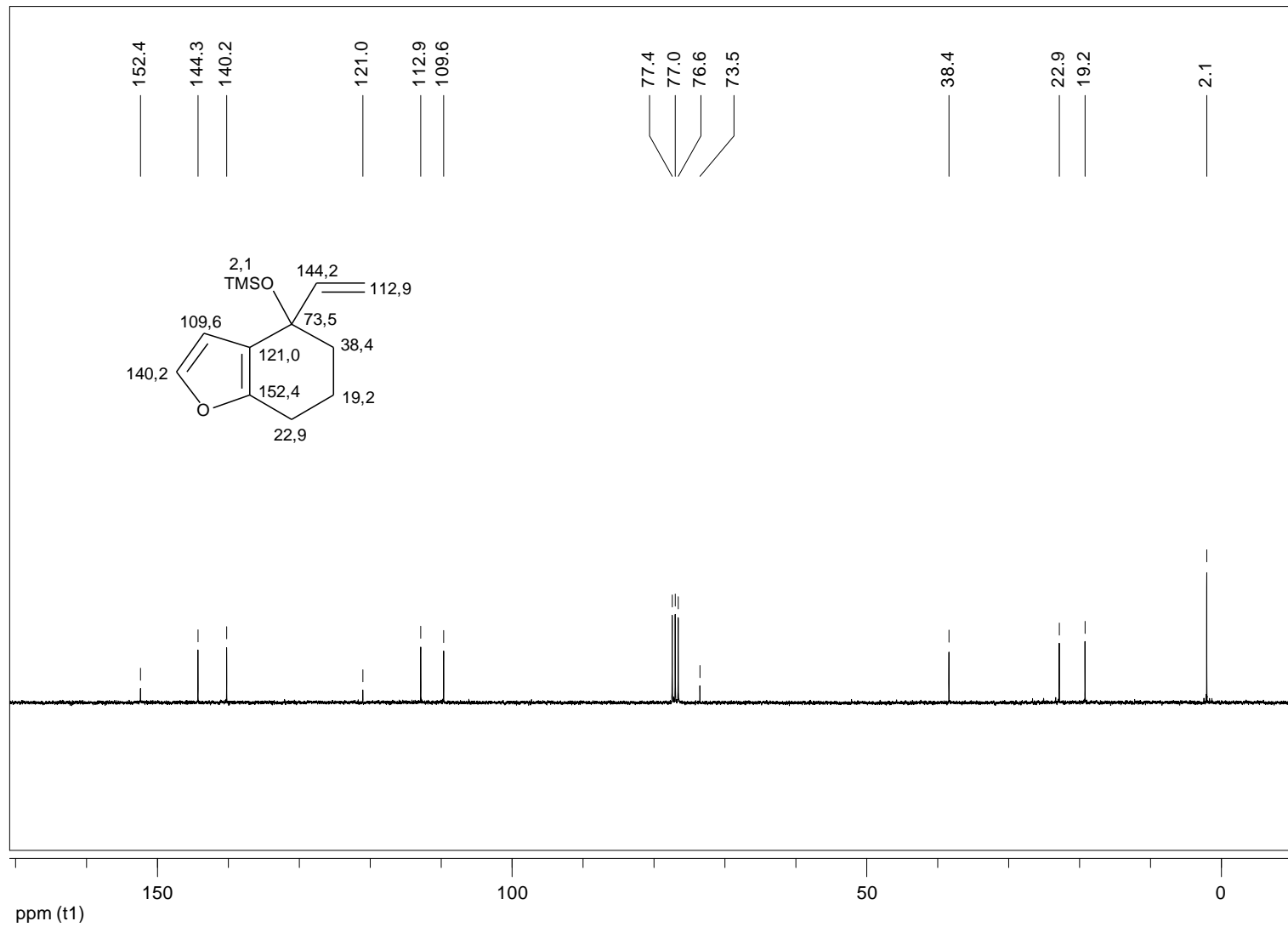
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 4-vinil-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofuran-4-ol (**15o**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



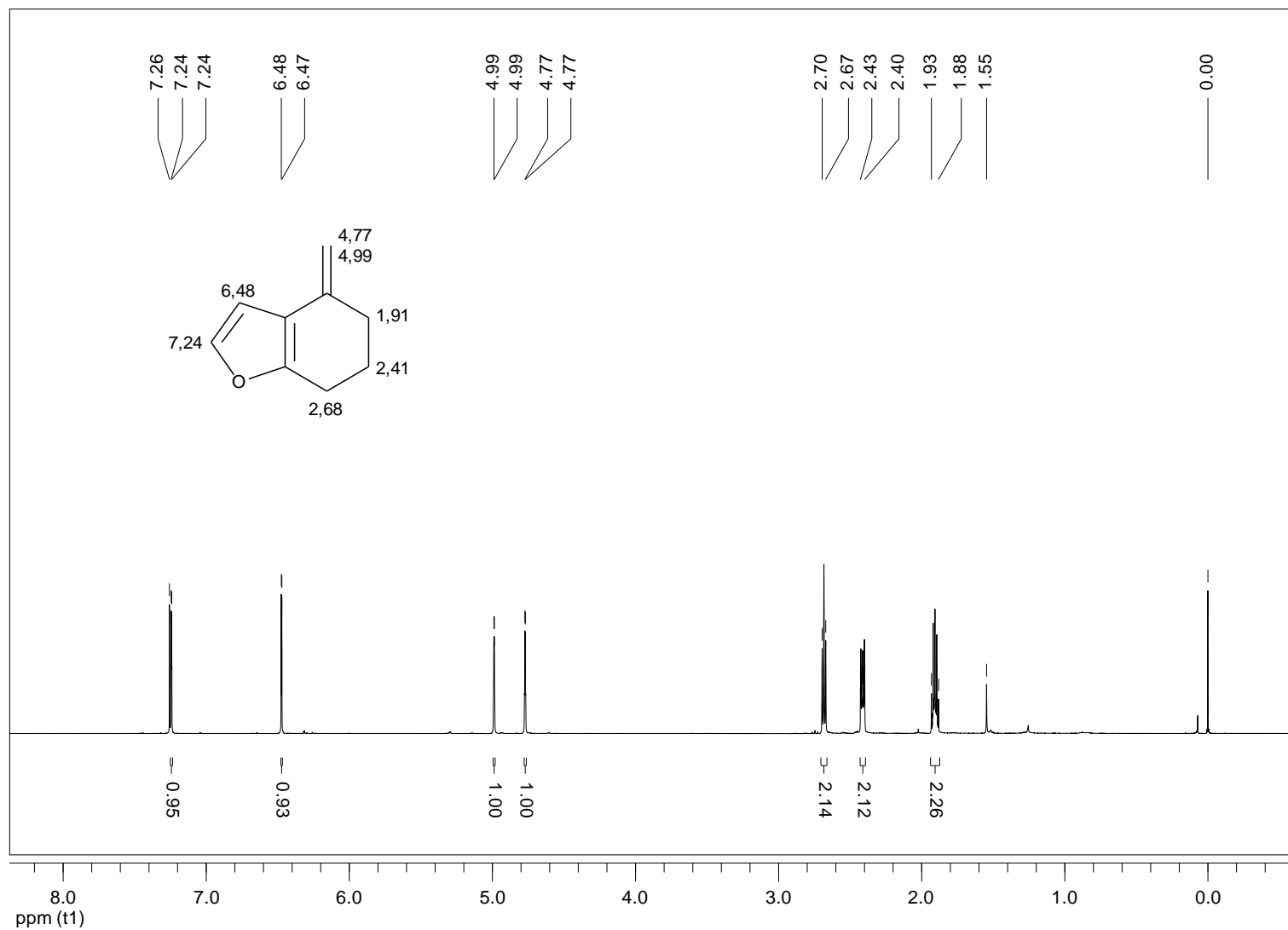
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do trimetil((4-vinil-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofuran-4-il)oxi)silano (**5o**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



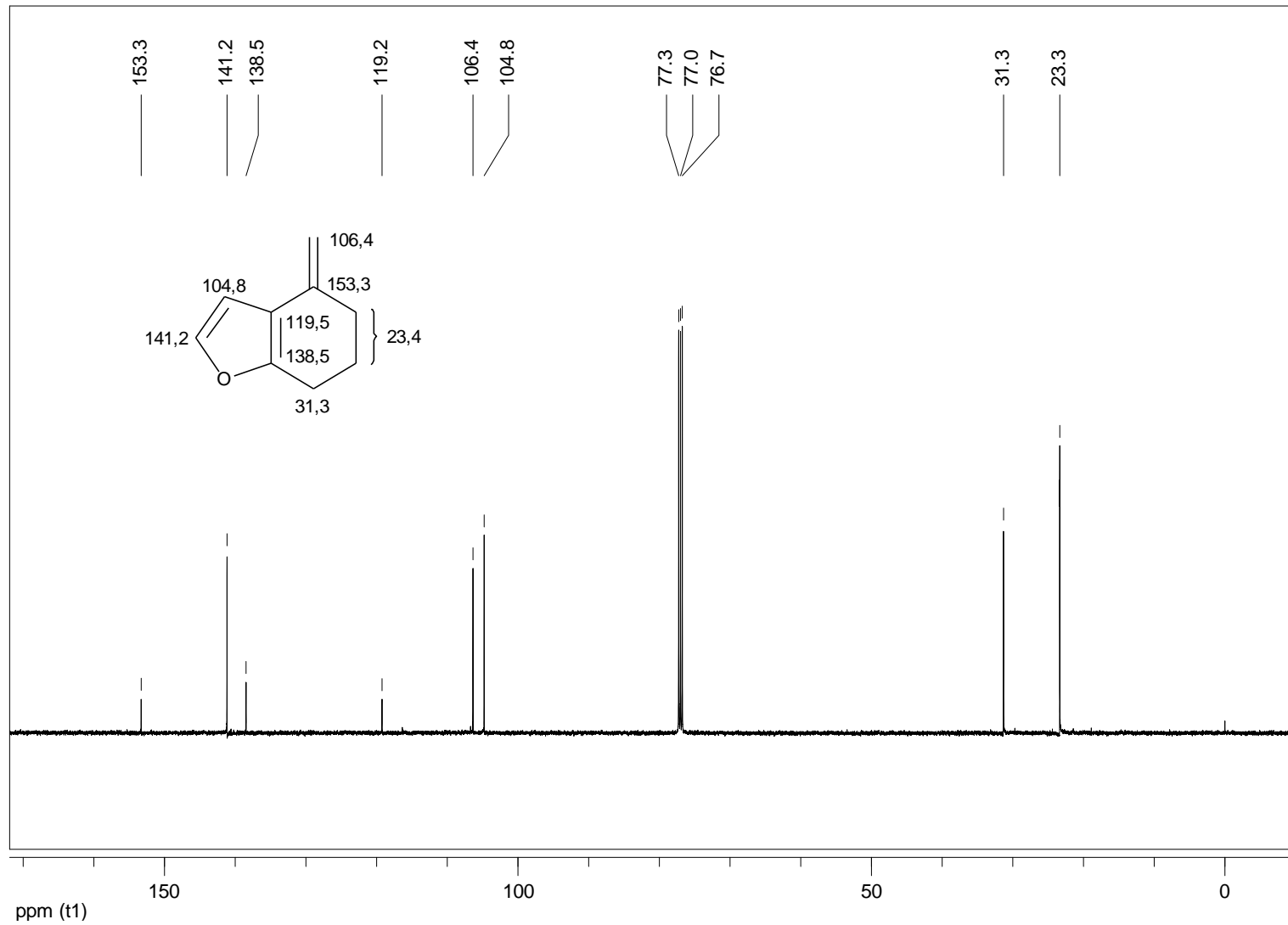
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do trimetil((4-vinil-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofuran-4-il)oxi)silano (**5o**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



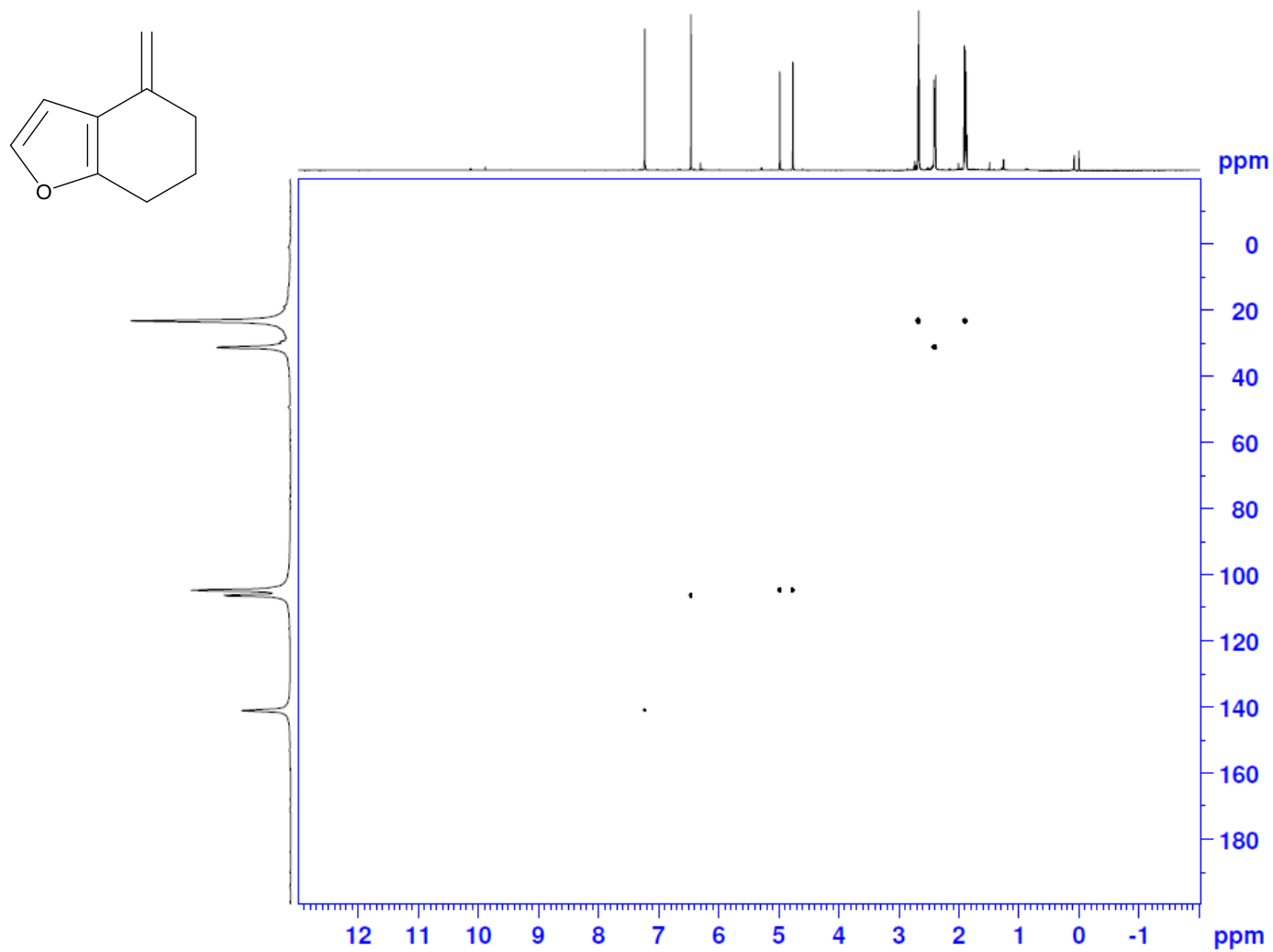
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 4-metileno-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofurano (**19o**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



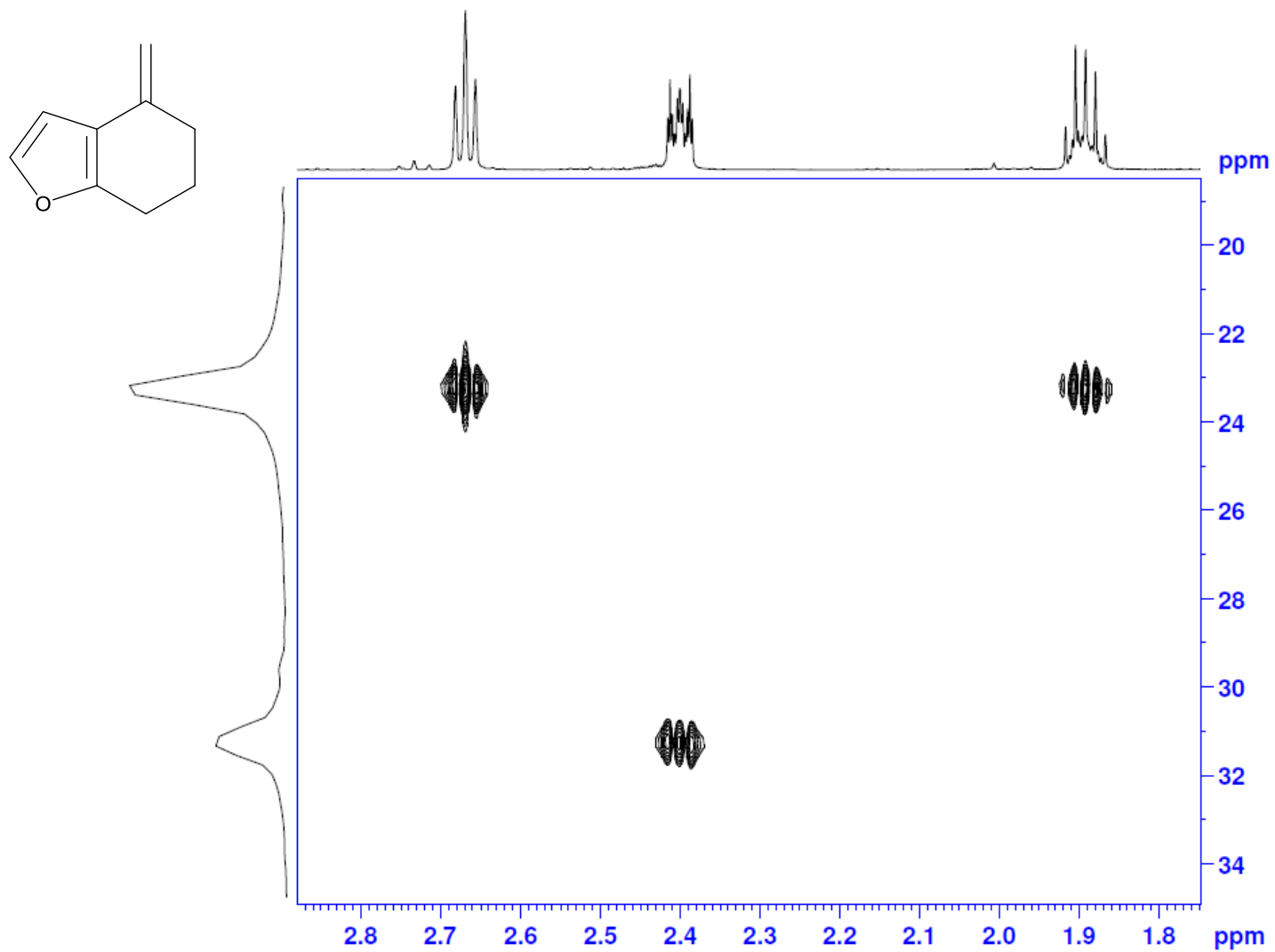
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 4-metileno-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofurano (**19o**) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC do 4-metileno-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofurano (**19o**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

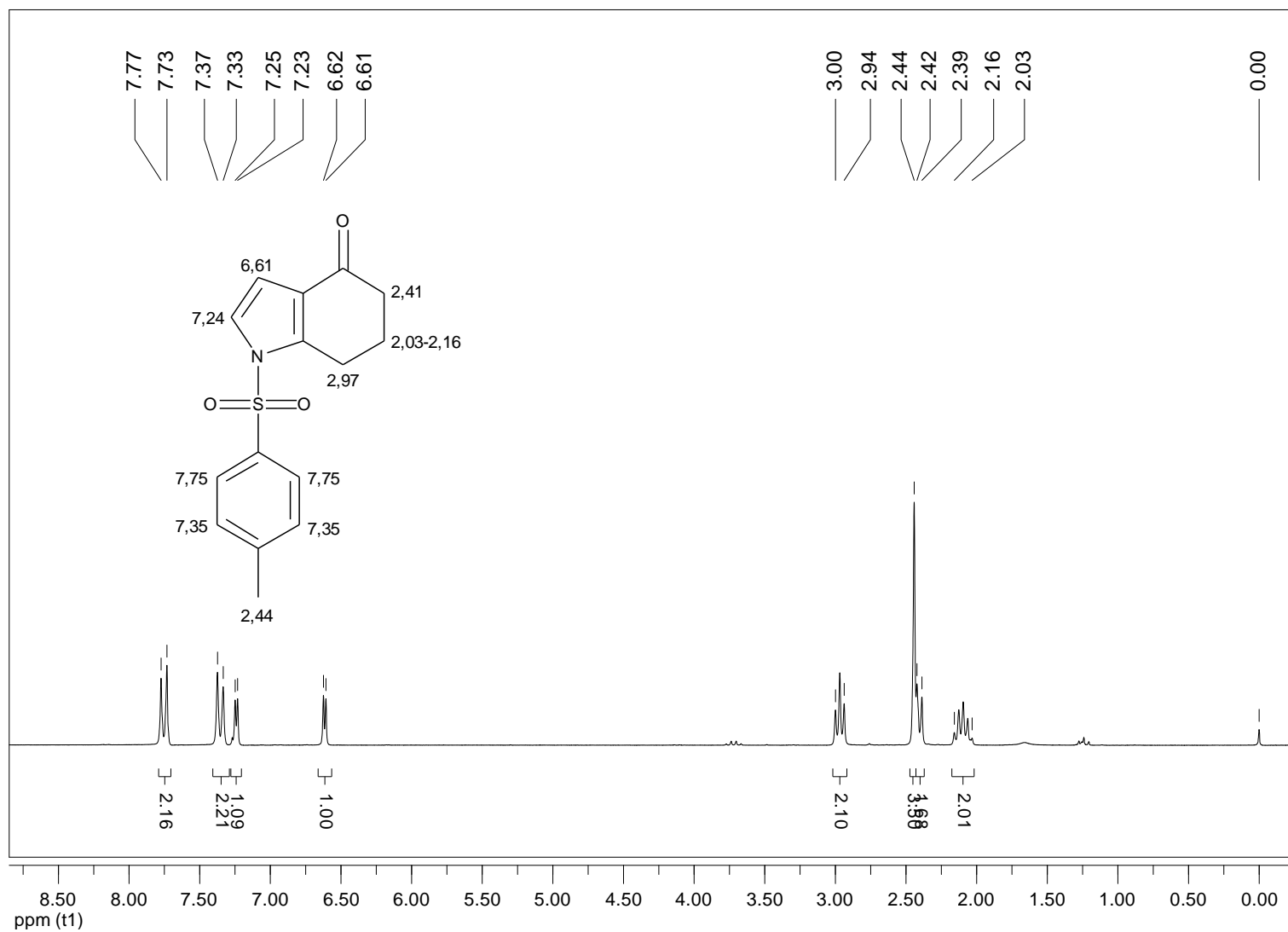


Expansão 1 do espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC do 4-metileno-4,5,6,7-tetra-hidro-benzofurano (**19o**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

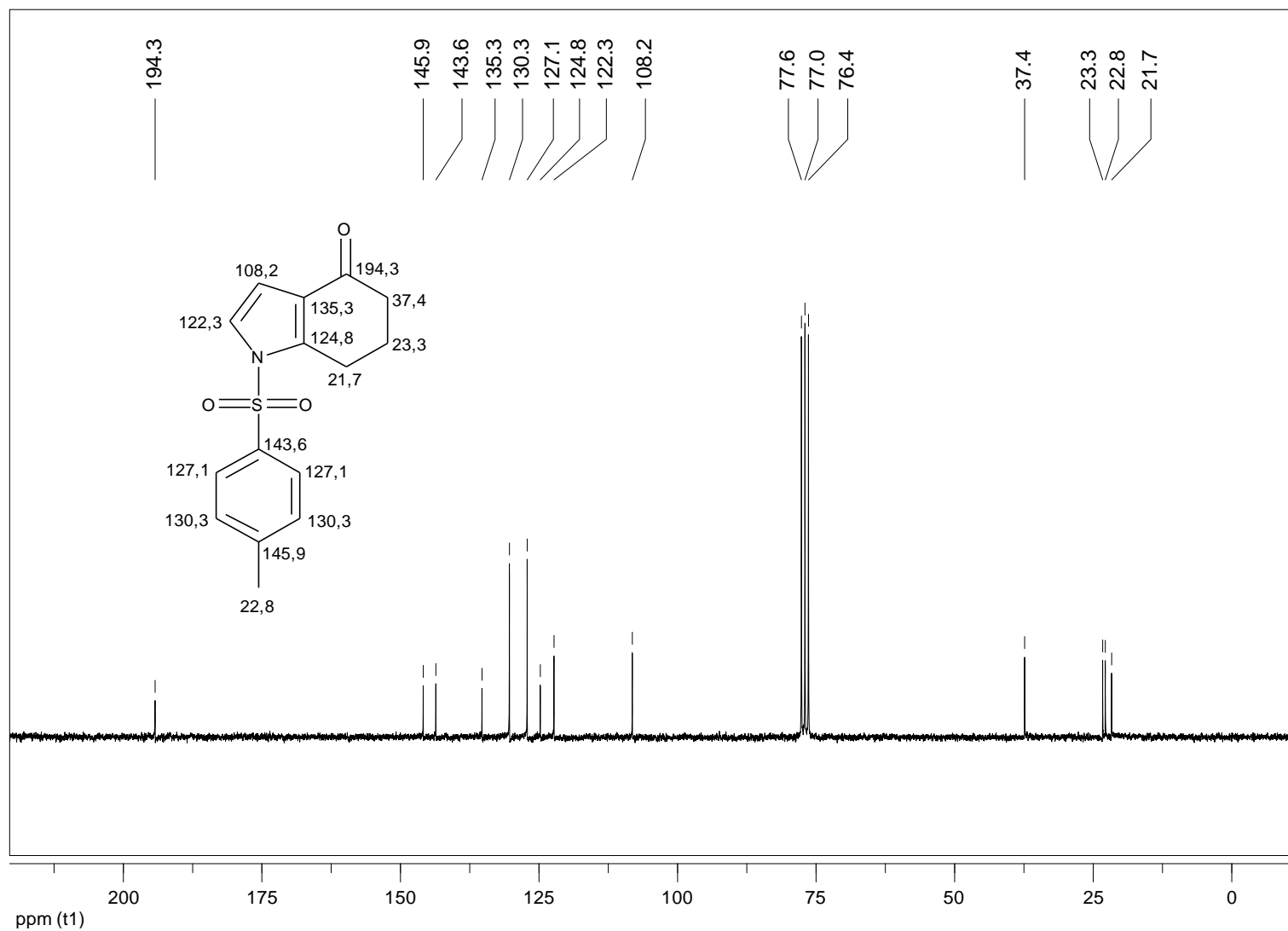




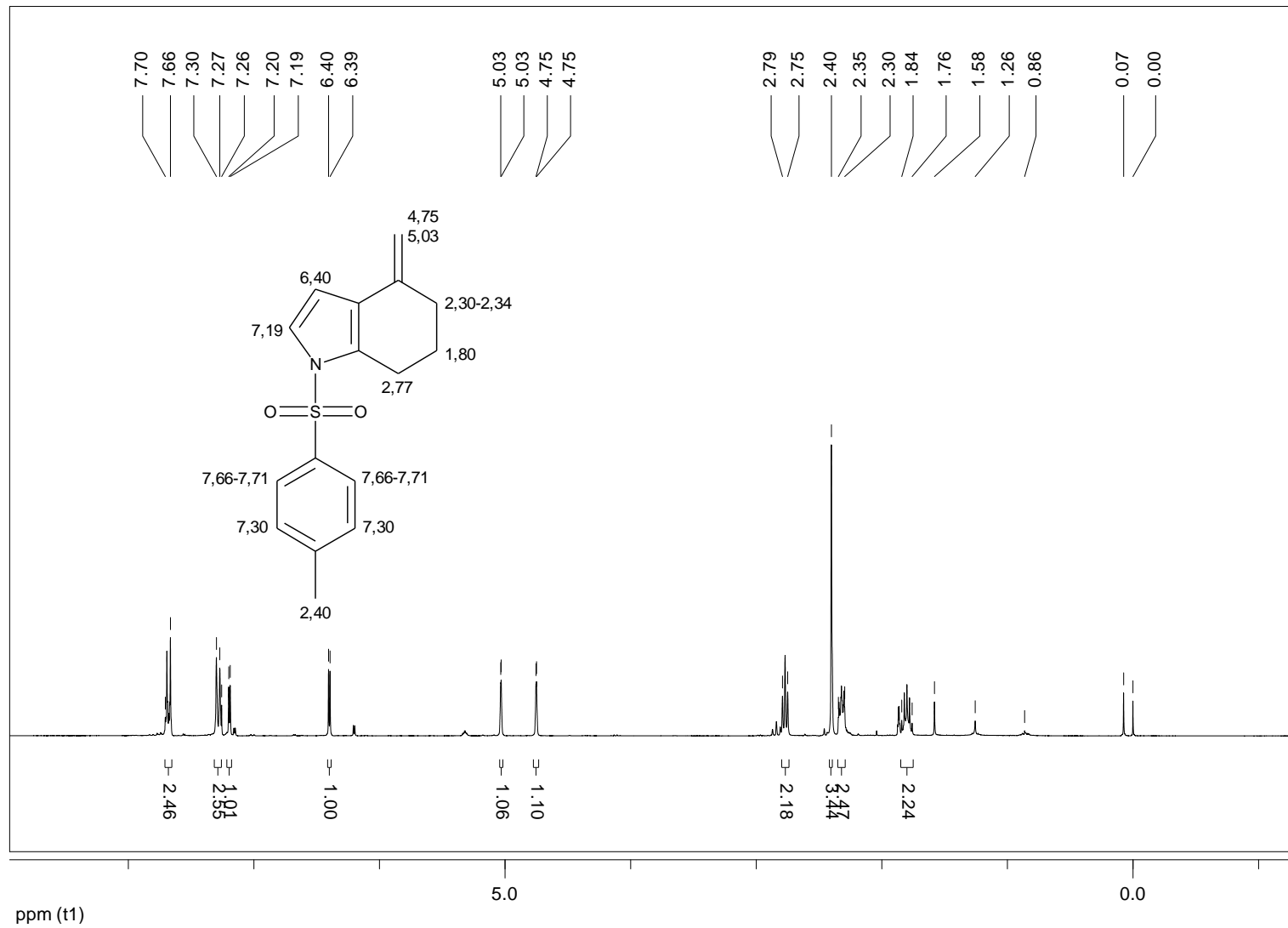
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-tosil-1,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indol-ona (**12p**) (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



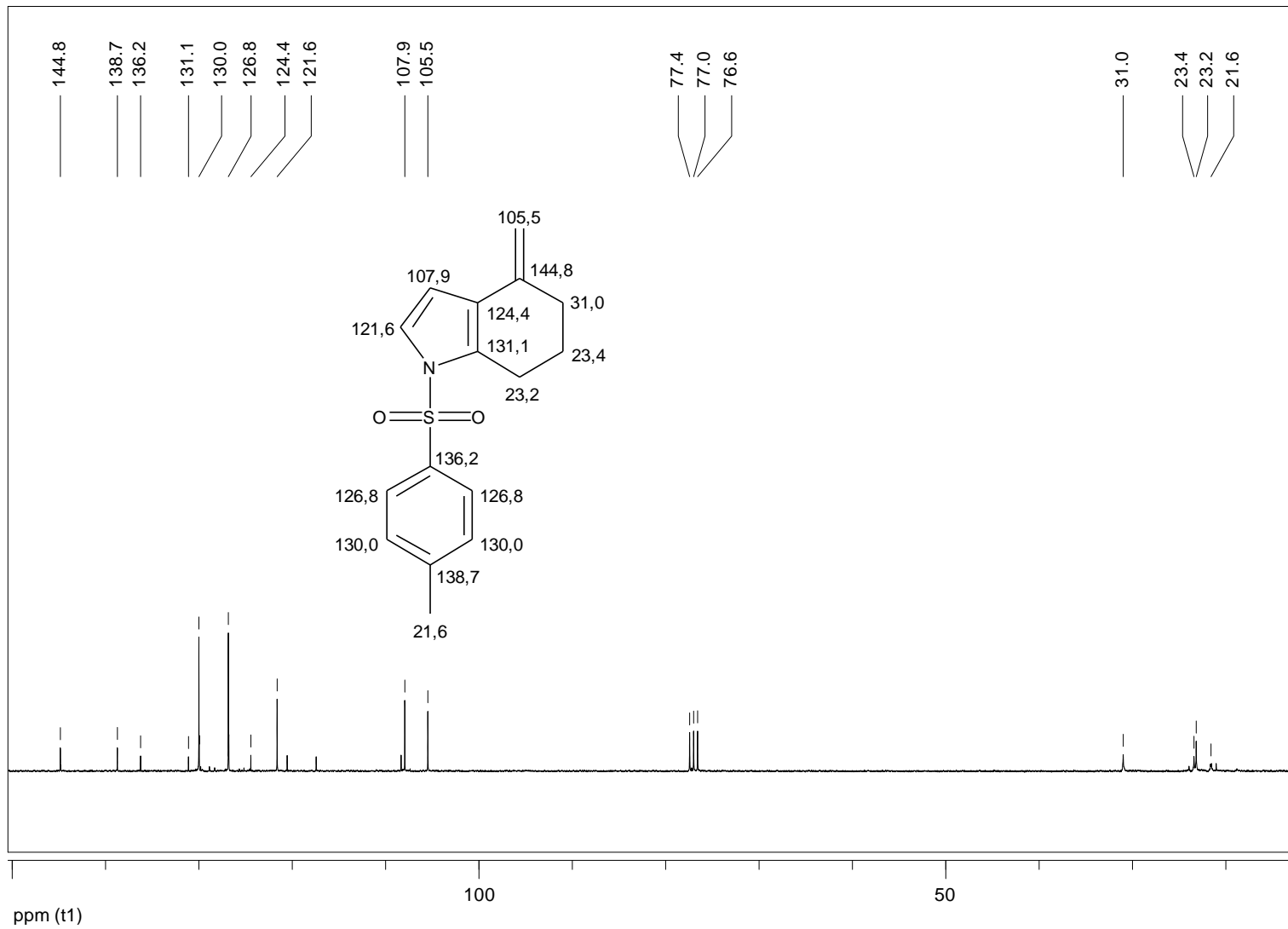
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-tosil-1,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indol-ona (**12p**) (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



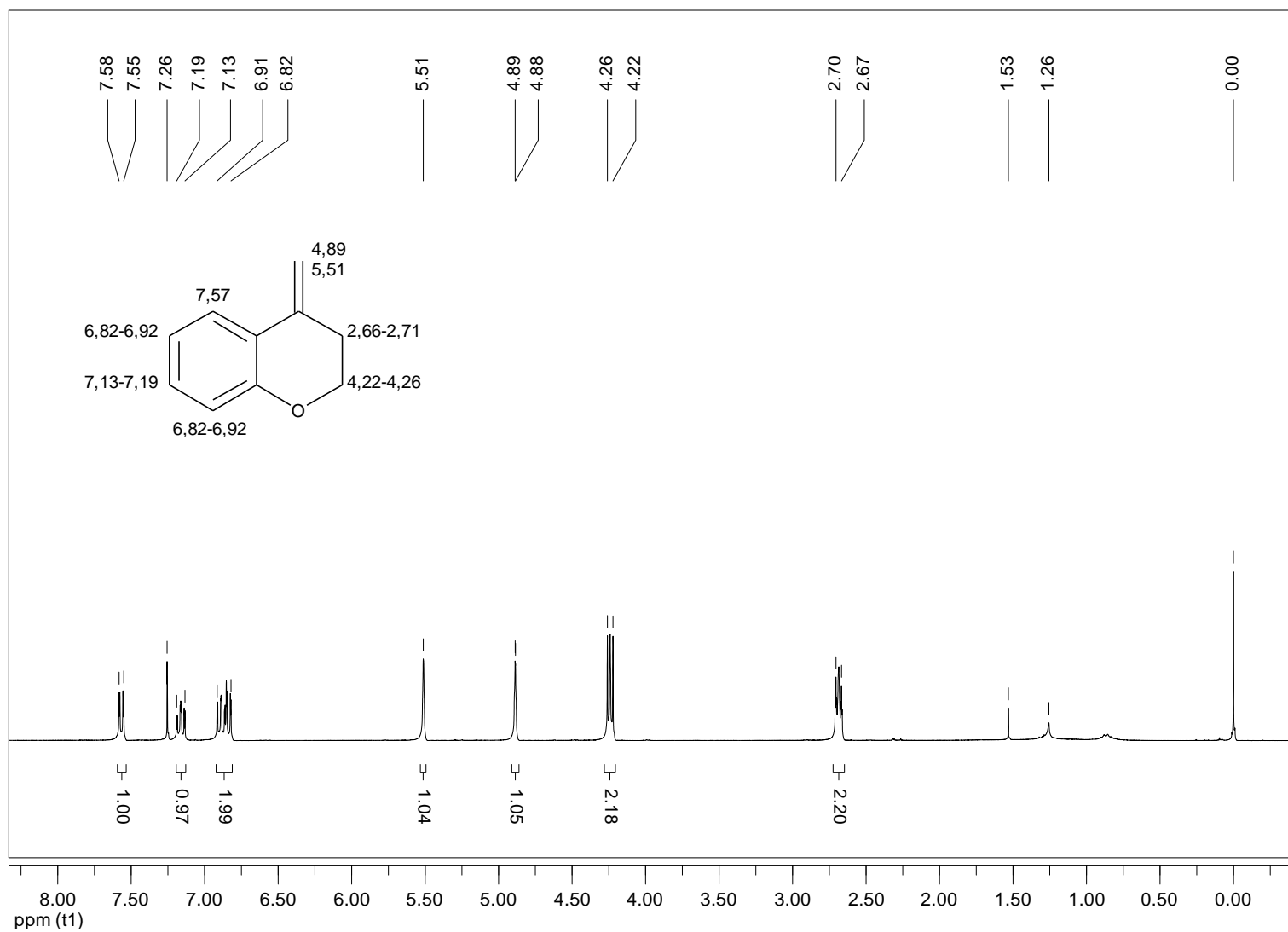
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 4-metileno-1-tosil-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indol (**19p**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



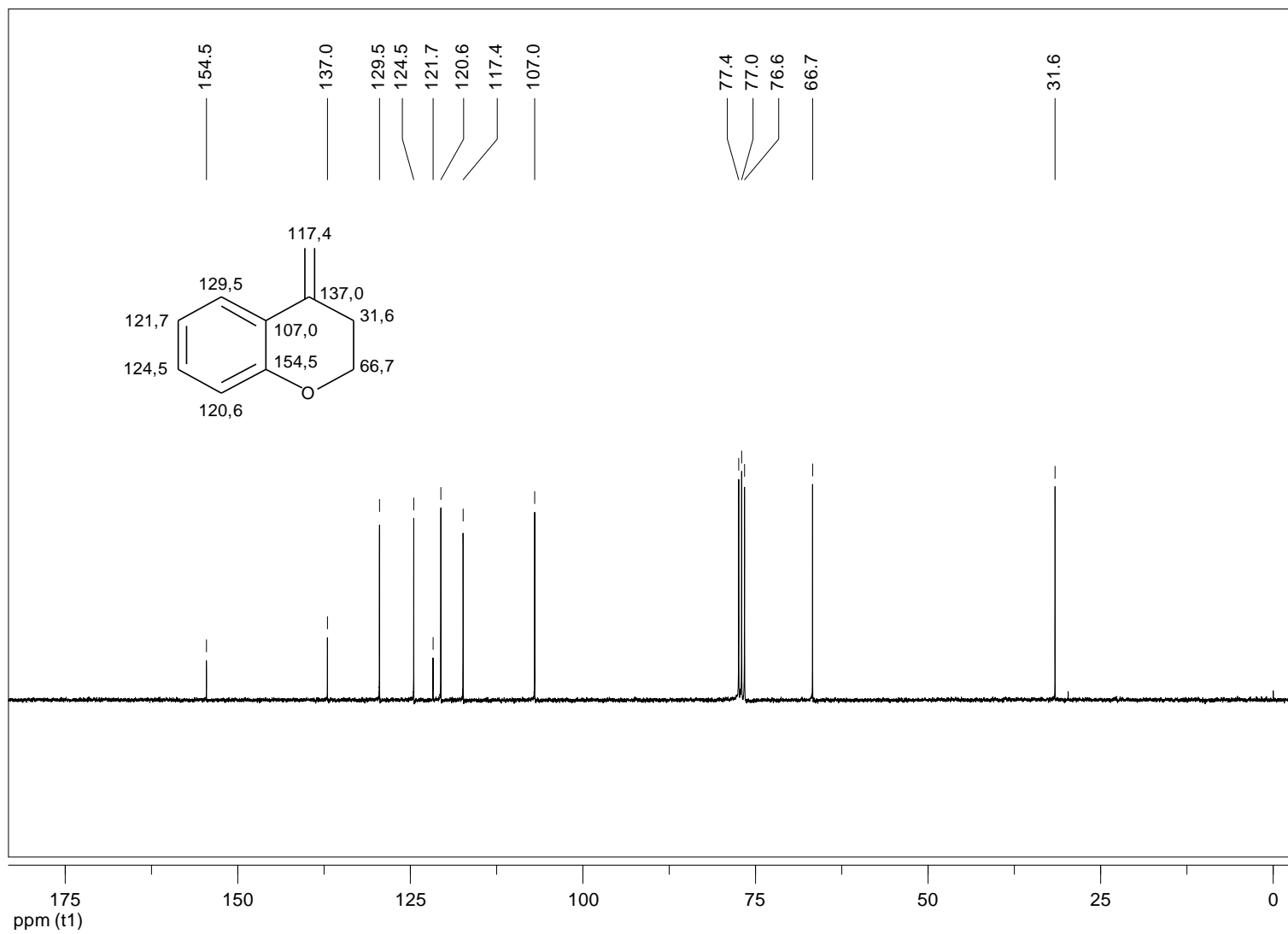
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 4-metileno-1-tosil-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indol (**19p**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



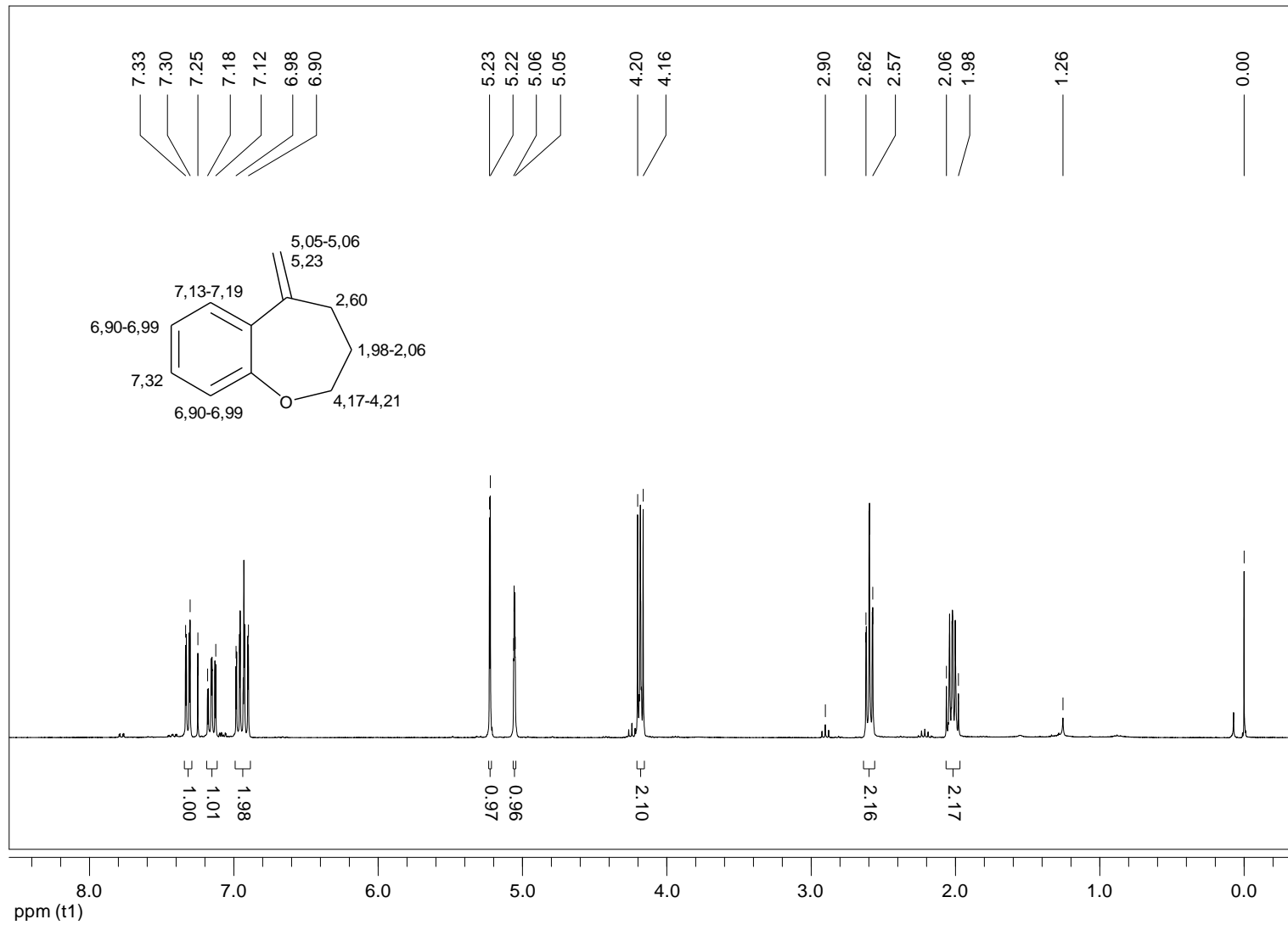
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 4-metilenocromano (**19q**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



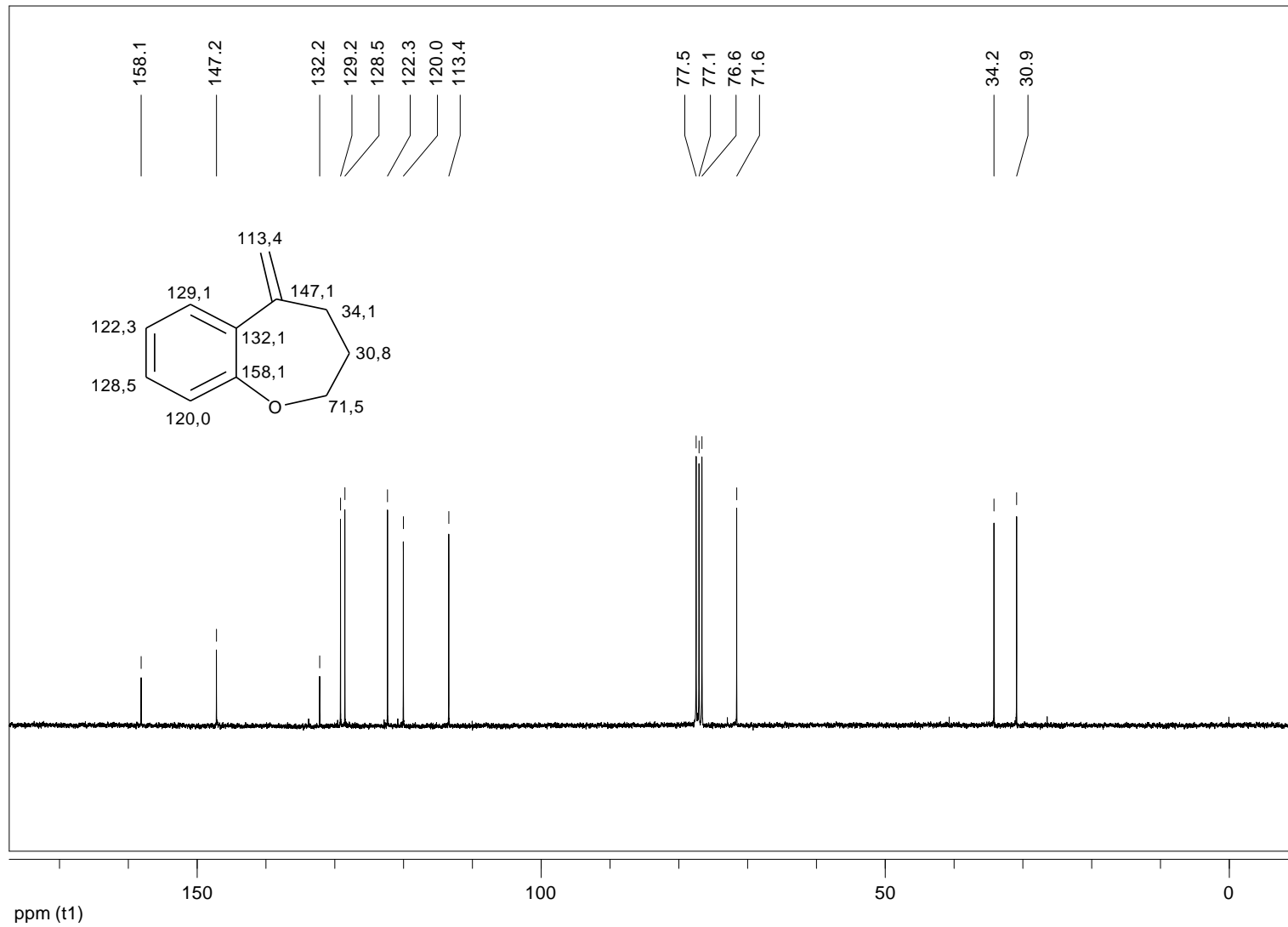
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 4-metilenocromano (**19q**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-metileno-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[*b*]oxepina (**19I**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

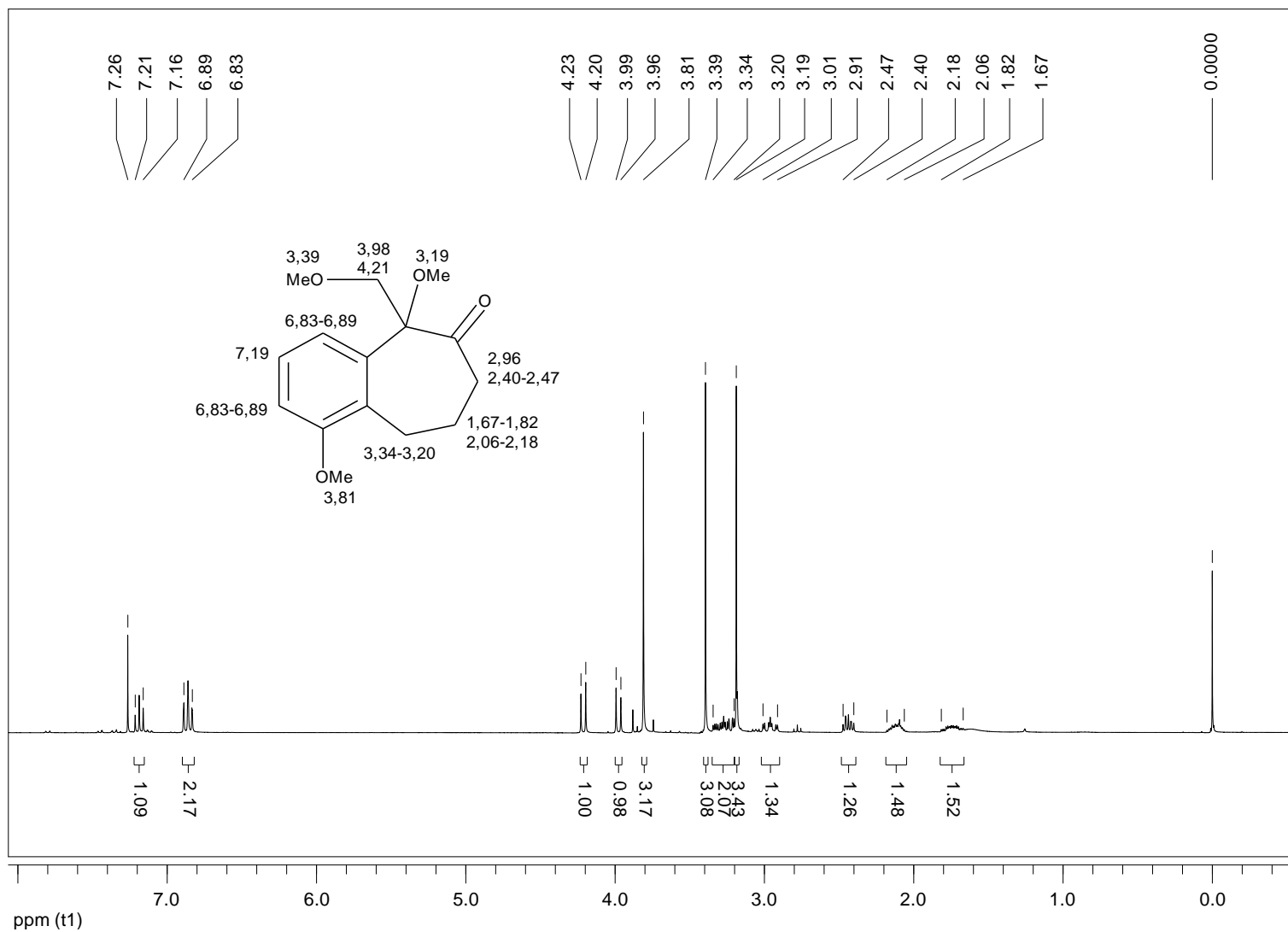


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-metileno-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[*b*]oxepina (**19I**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

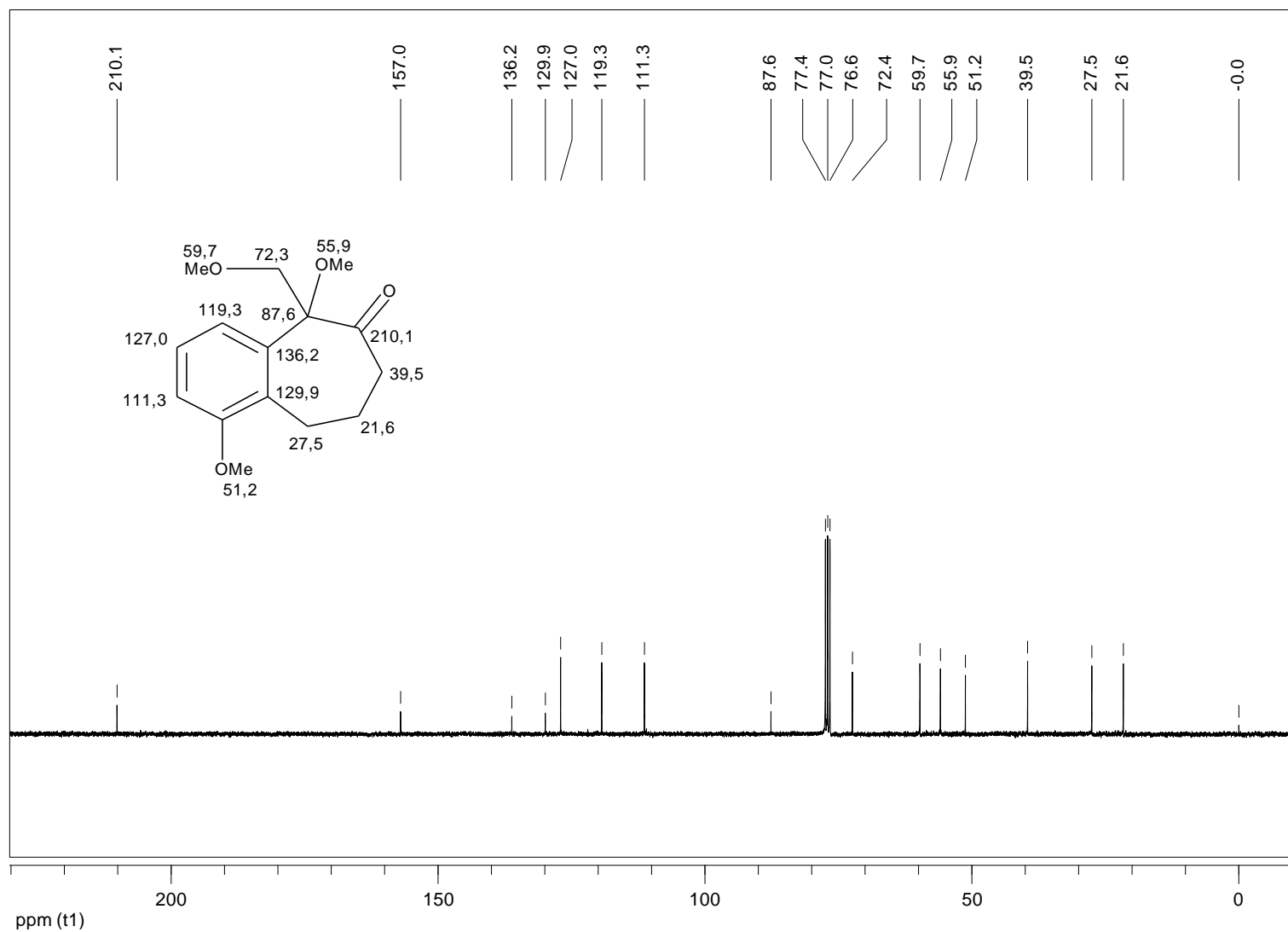




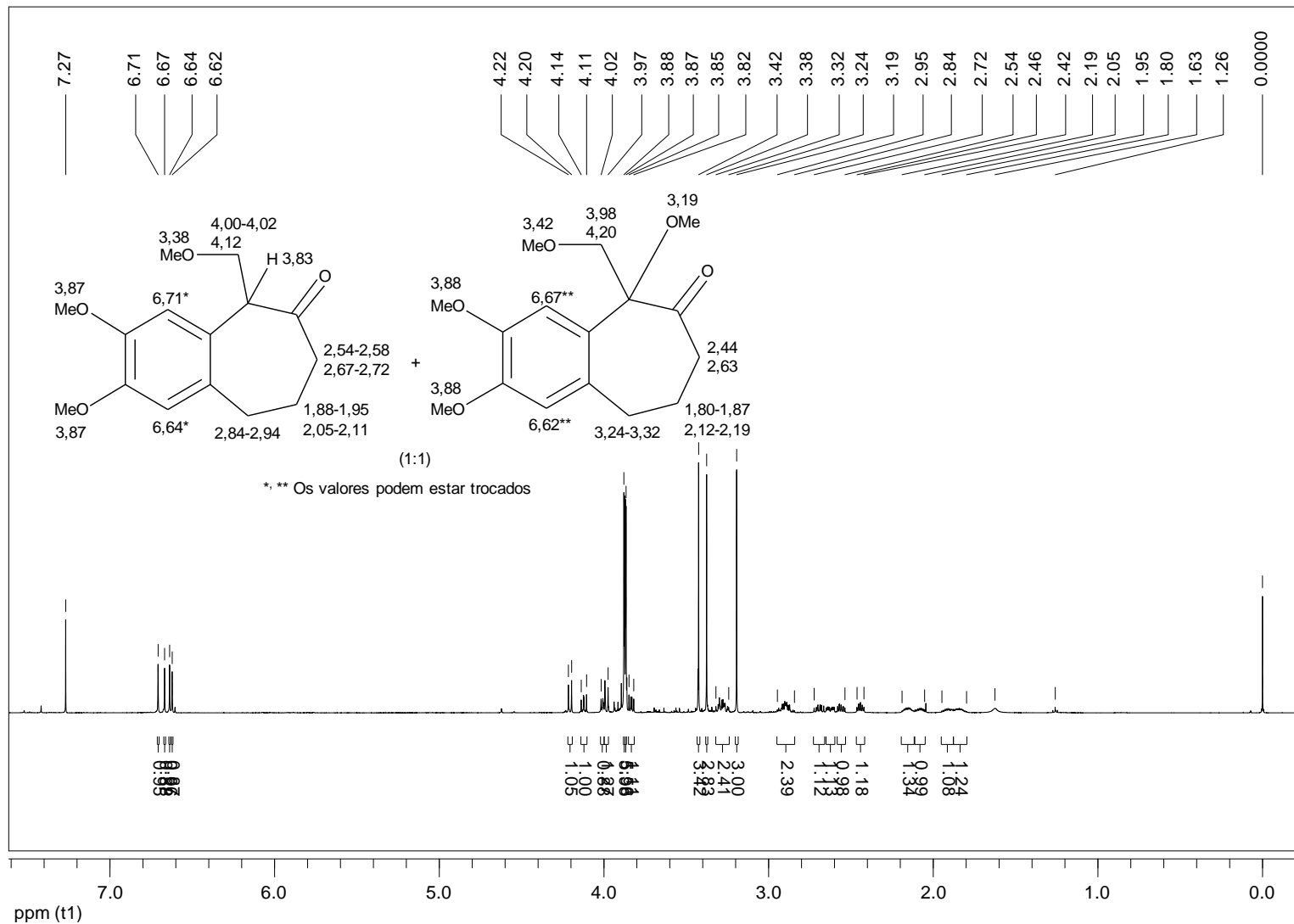
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1,5-dimetóxi-5-(metóximetil)-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**9m**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



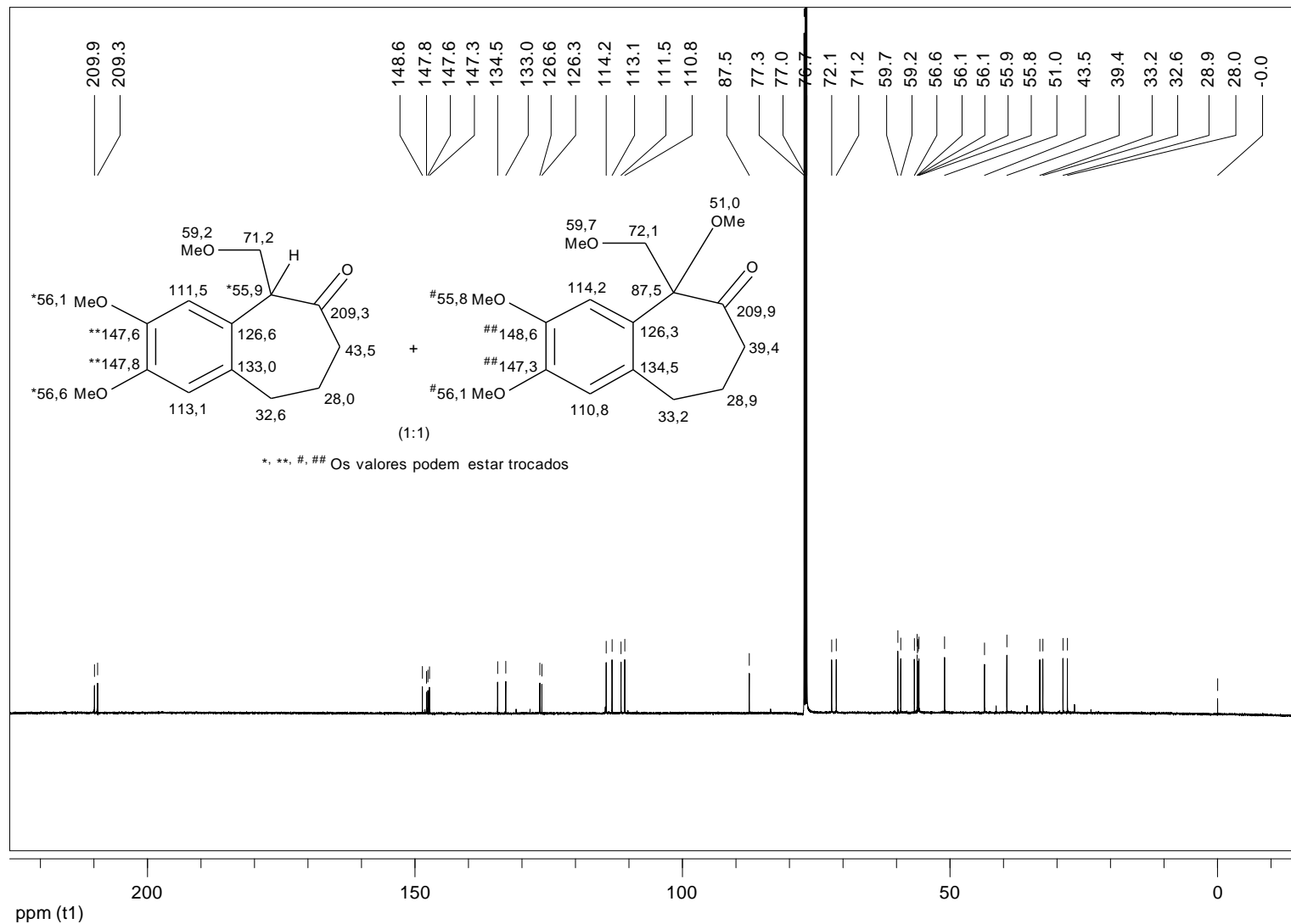
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1,5-dimetóxi-5-(metóximetil)-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**9m**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



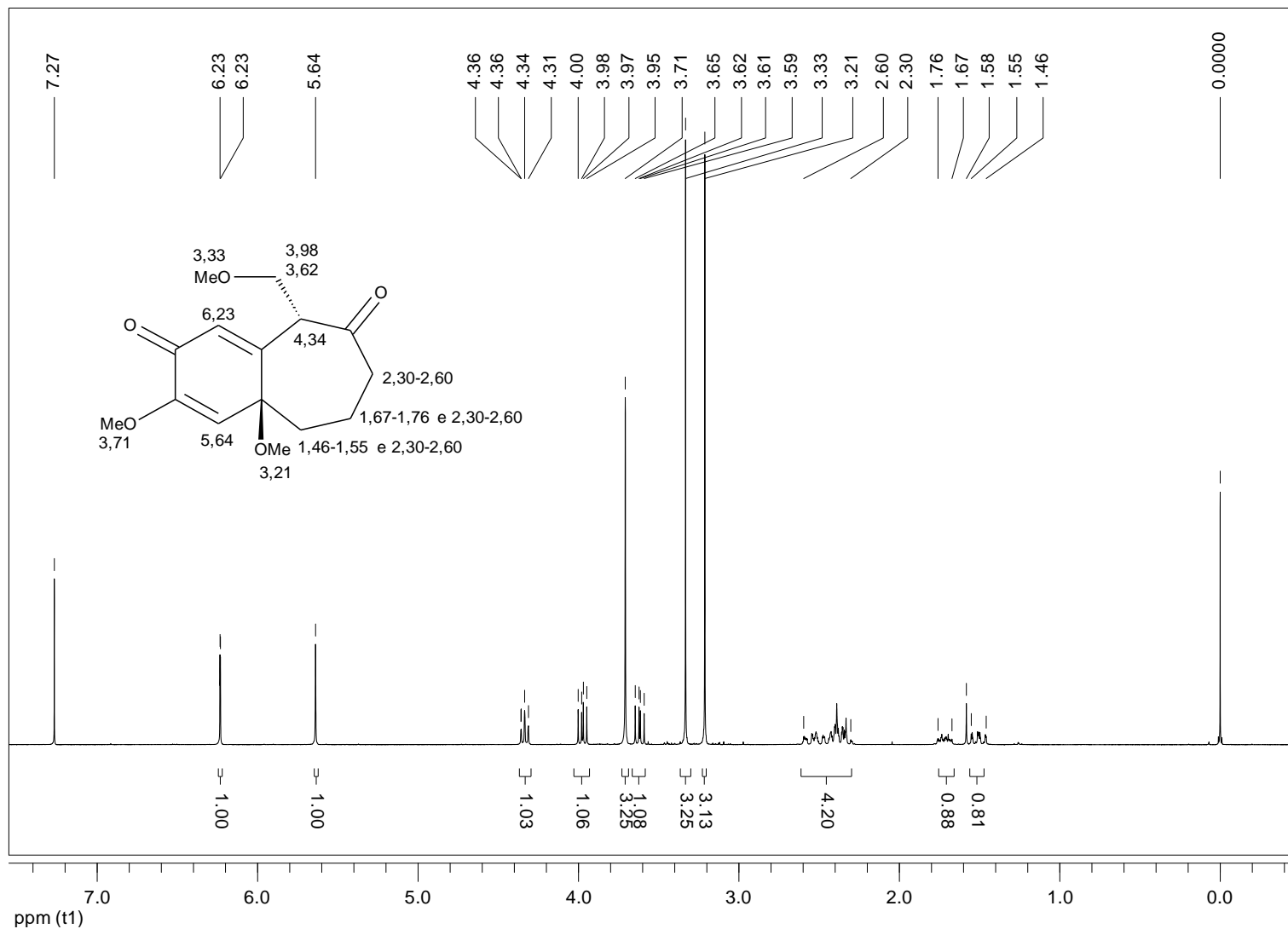
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura 2,3-dimetóxi-5-(metóximetil)-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**6n**) e 2,3,5-trimetóxi-5-(metóximetil)-5,6,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**9n**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



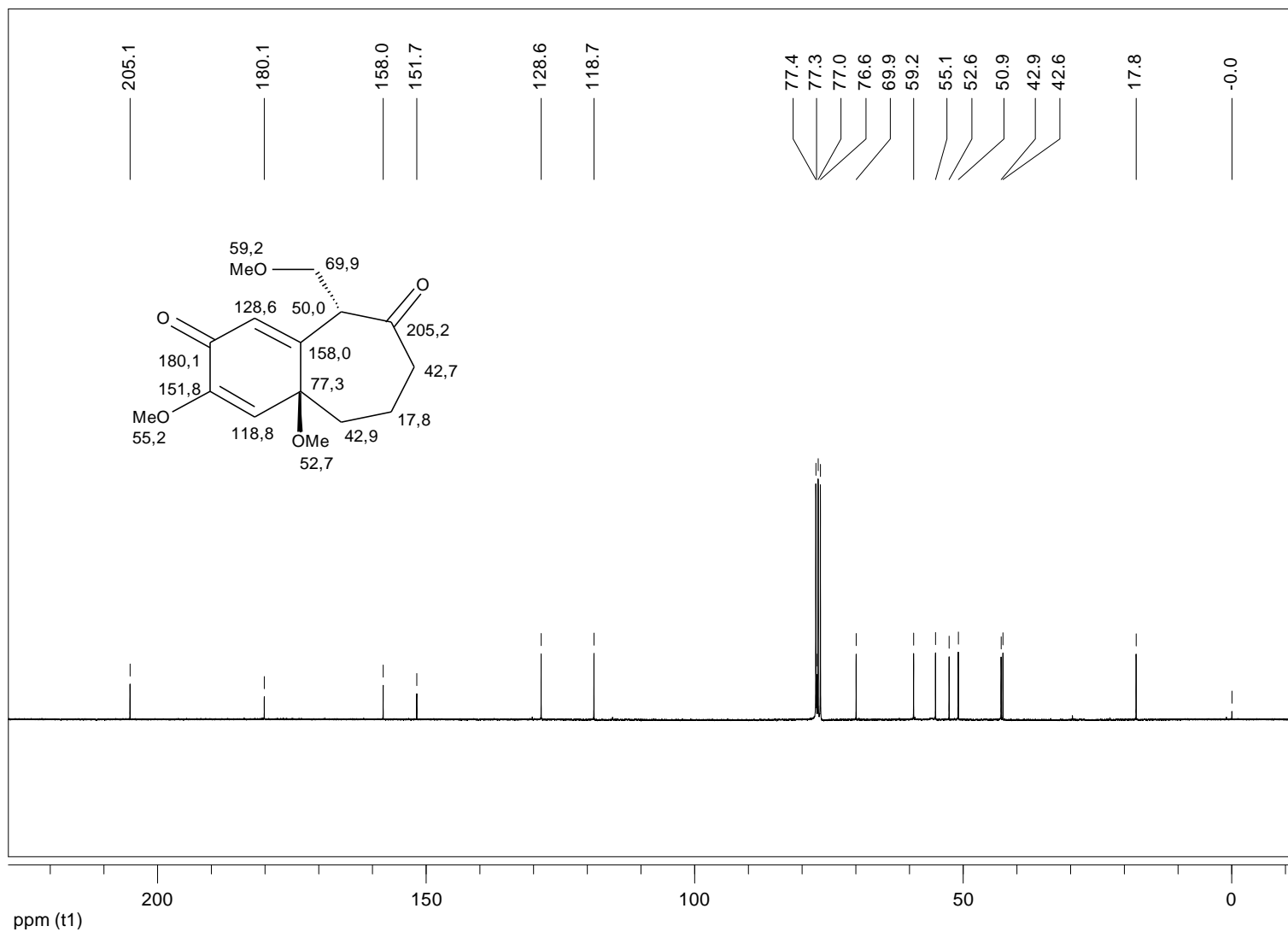
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da mistura 2,3-dimetóxi-5-(metóximetil)-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**6n**) e 2,3,5-trimetóxi-5-(metóximetil)-5,6,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**9n**) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (4a,9)-3,4a-dimetóxi-9-(metóximetil)-4a,5,6,7-tetra-hidro-2H-benzo[7]annuleno-2,8(9H)-diona (**20n**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

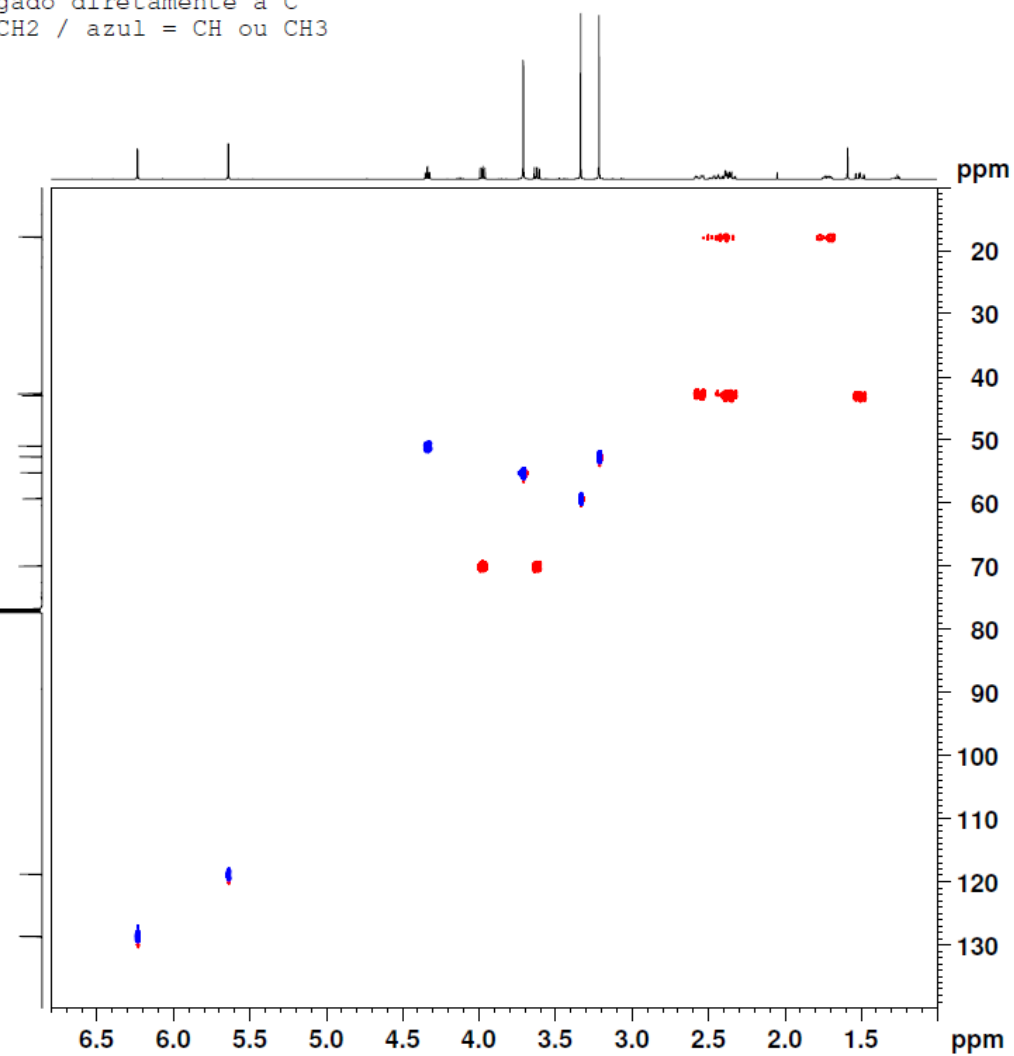
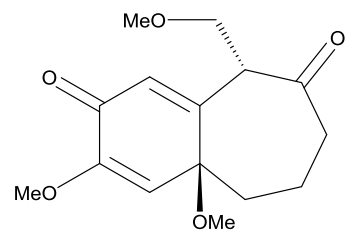


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (4*a*,9)-3,4*a*-dimetóxi-9-(metóximetil)-4*a*,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-benzo[7]annuleno-2,8(9*H*)-diona (**20n**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

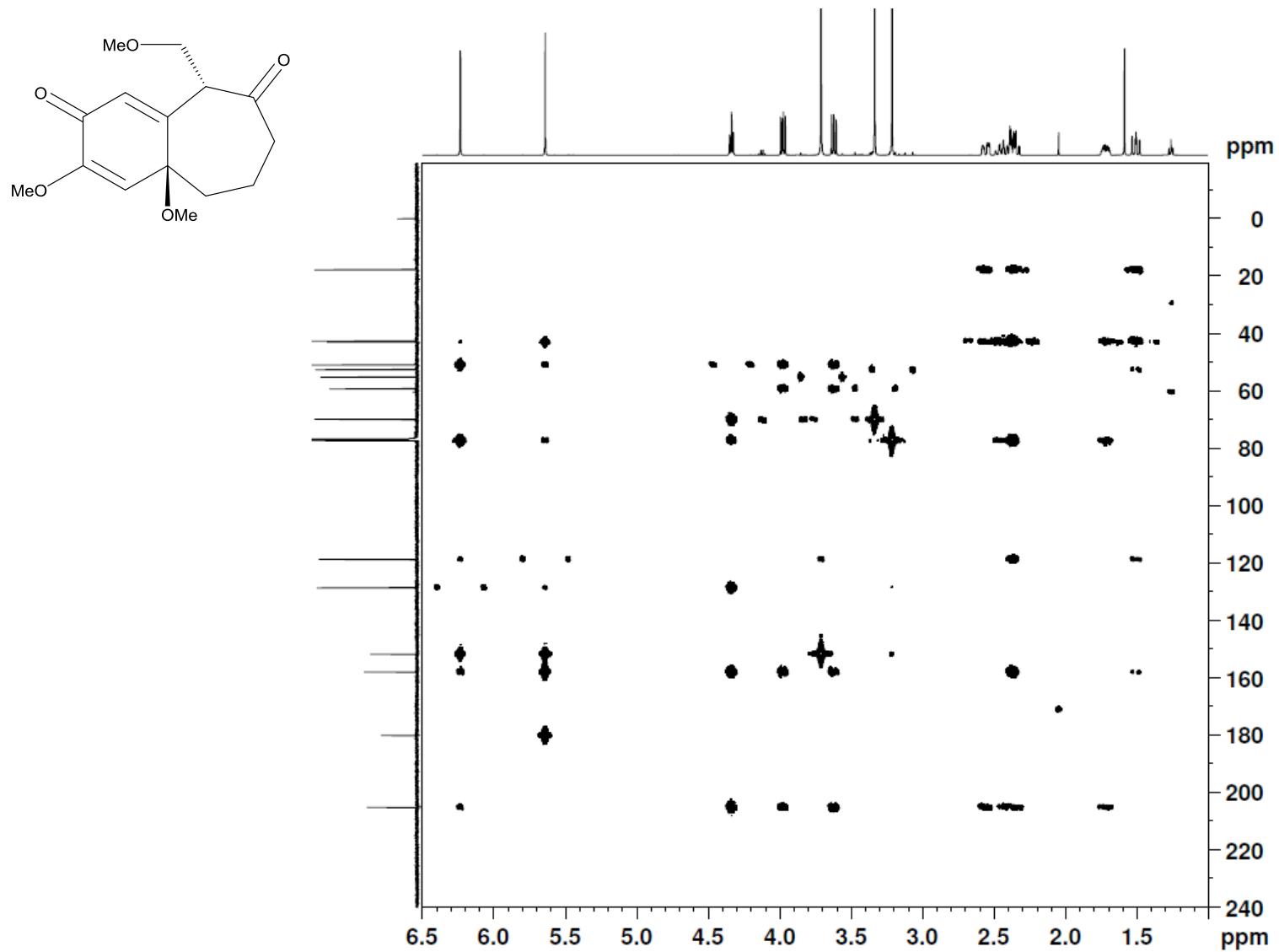


Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC da (4*a*,9)-3,4*a*-dimetóxi-9-(metóximetil)-4*a*,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-benzo[7]annuleno-2,8(9*H*)-diona (**20n**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

HSQC - H ligado diretamente a C  
vermelho = CH<sub>2</sub> / azul = CH ou CH<sub>3</sub>

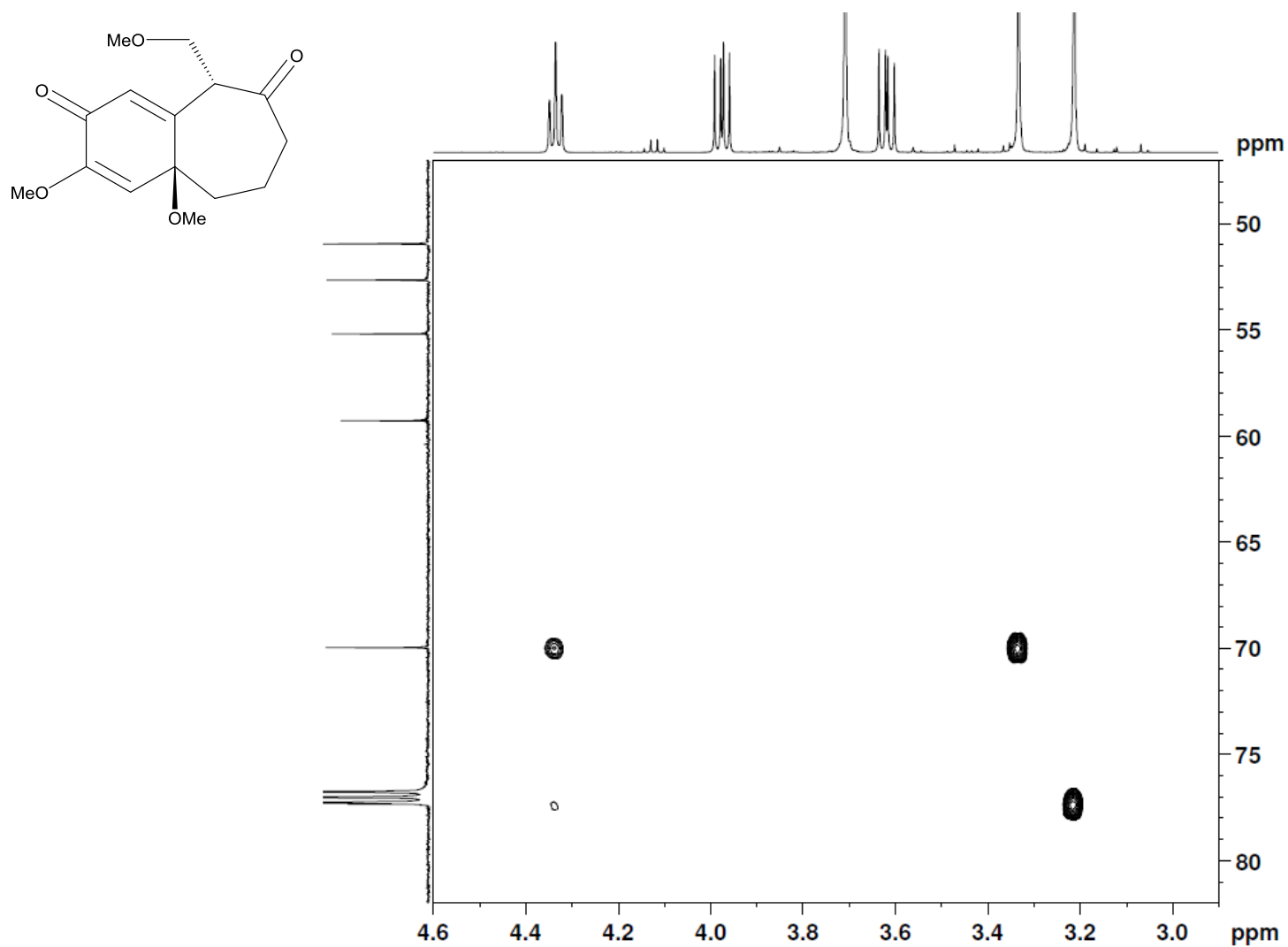


Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC da (4*a*,9)-3,4*a*-dimetóxi-9-(metóximetil)-4*a*,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-benzo[7]annuleno-2,8(9*H*)-diona (**20n**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

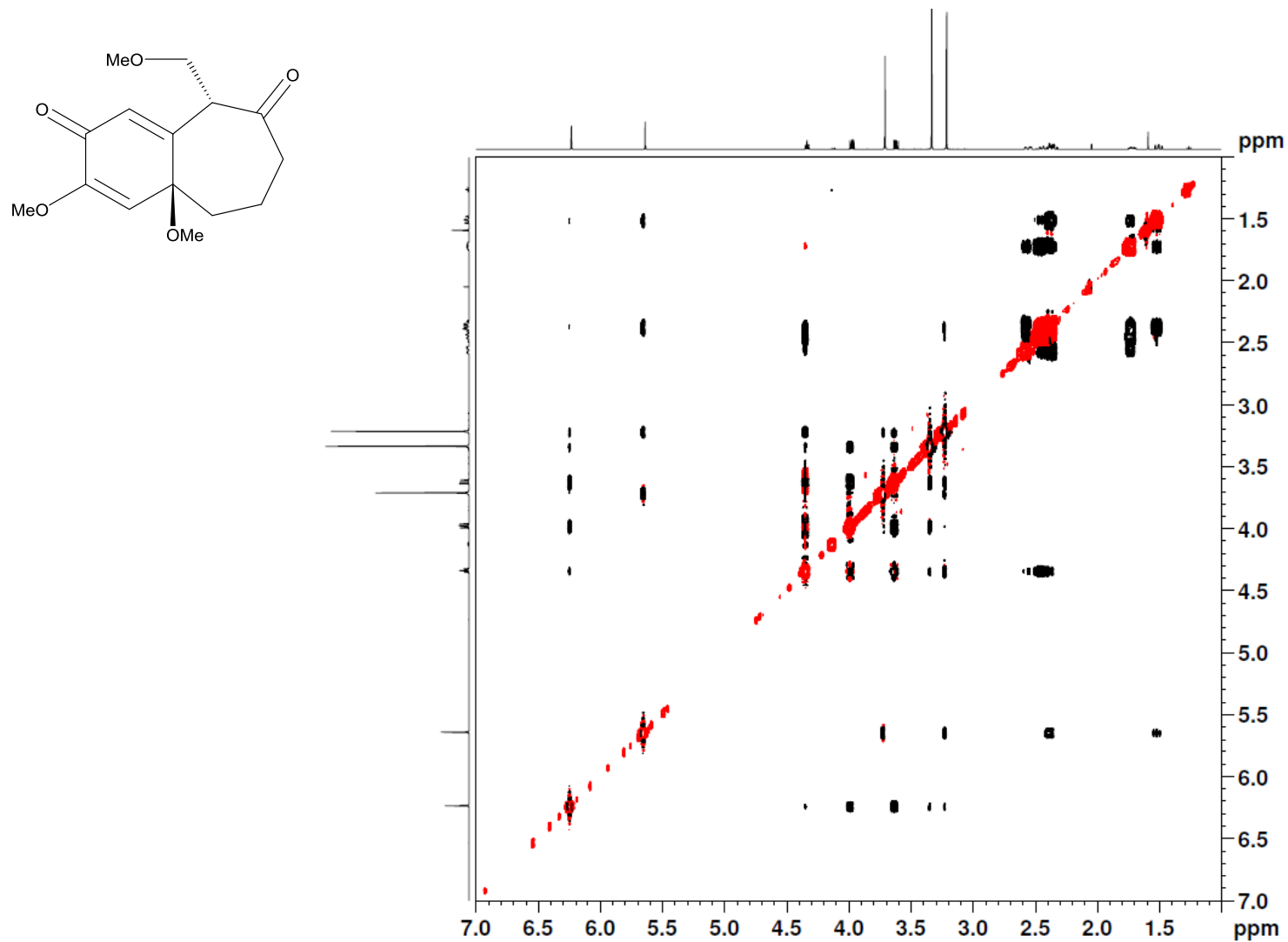




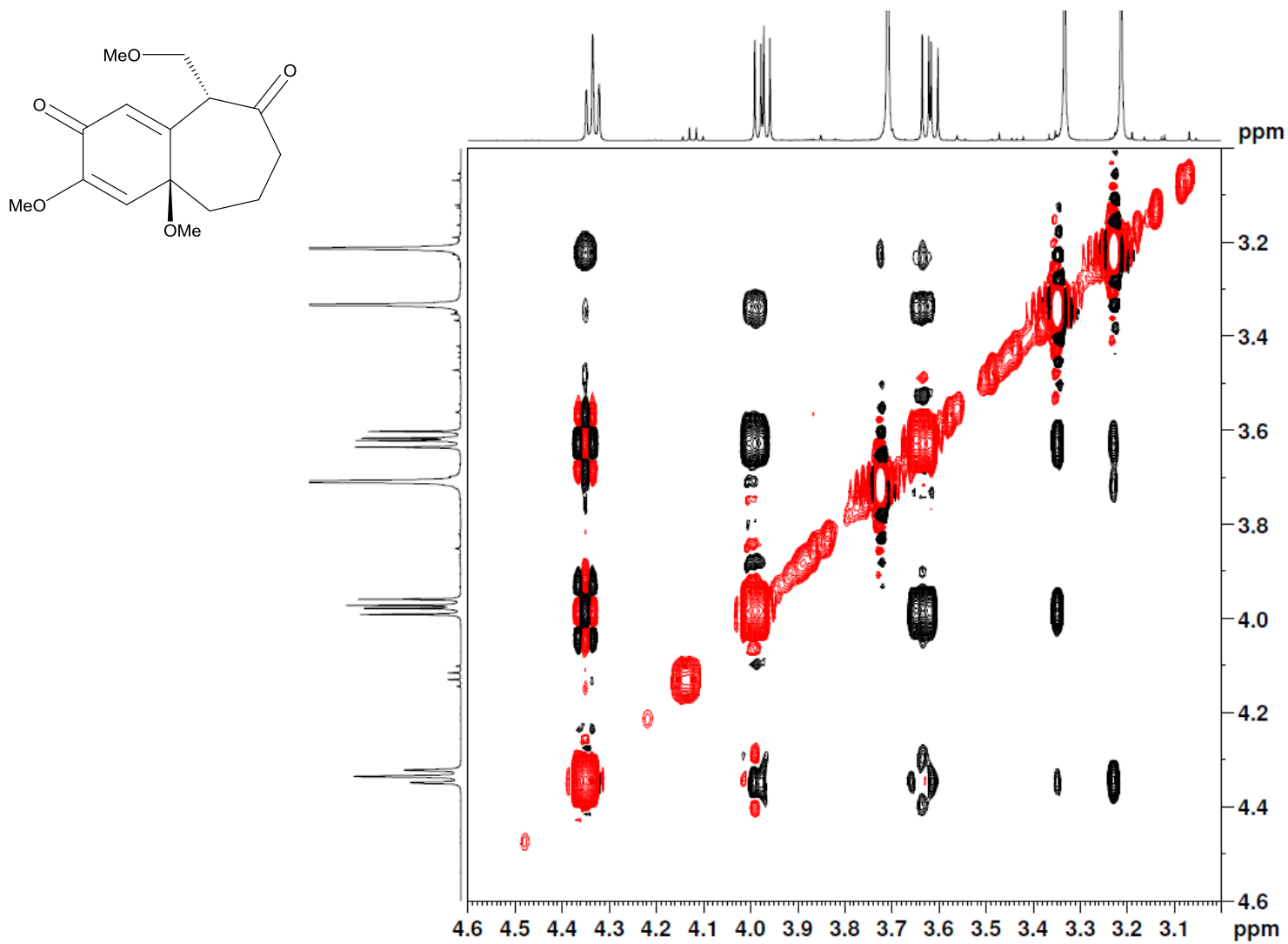
Expansão 1 do espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC da (4*a*,9)-3,4*a*-dimetóxi-9-(metóximetil)-4*a*,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-benzo[7]annuleno-2,8(9*H*)-diona  
(**20n**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



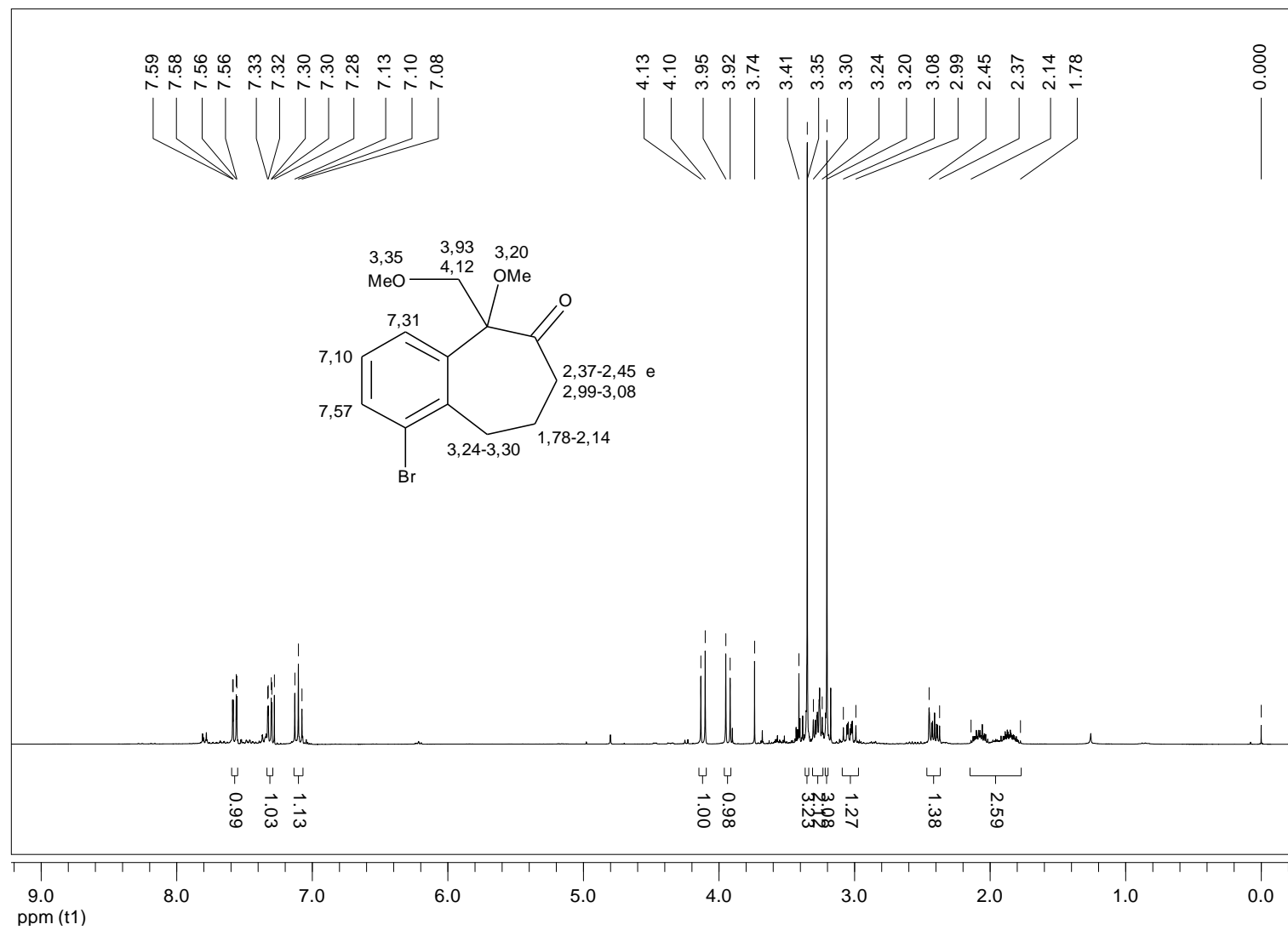
Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY da (4*a*,9)-3,4*a*-dimetóxi-9-(metóximetil)-4*a*,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-benzo[7]annuleno-2,8(9*H*)-diona (**20n**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



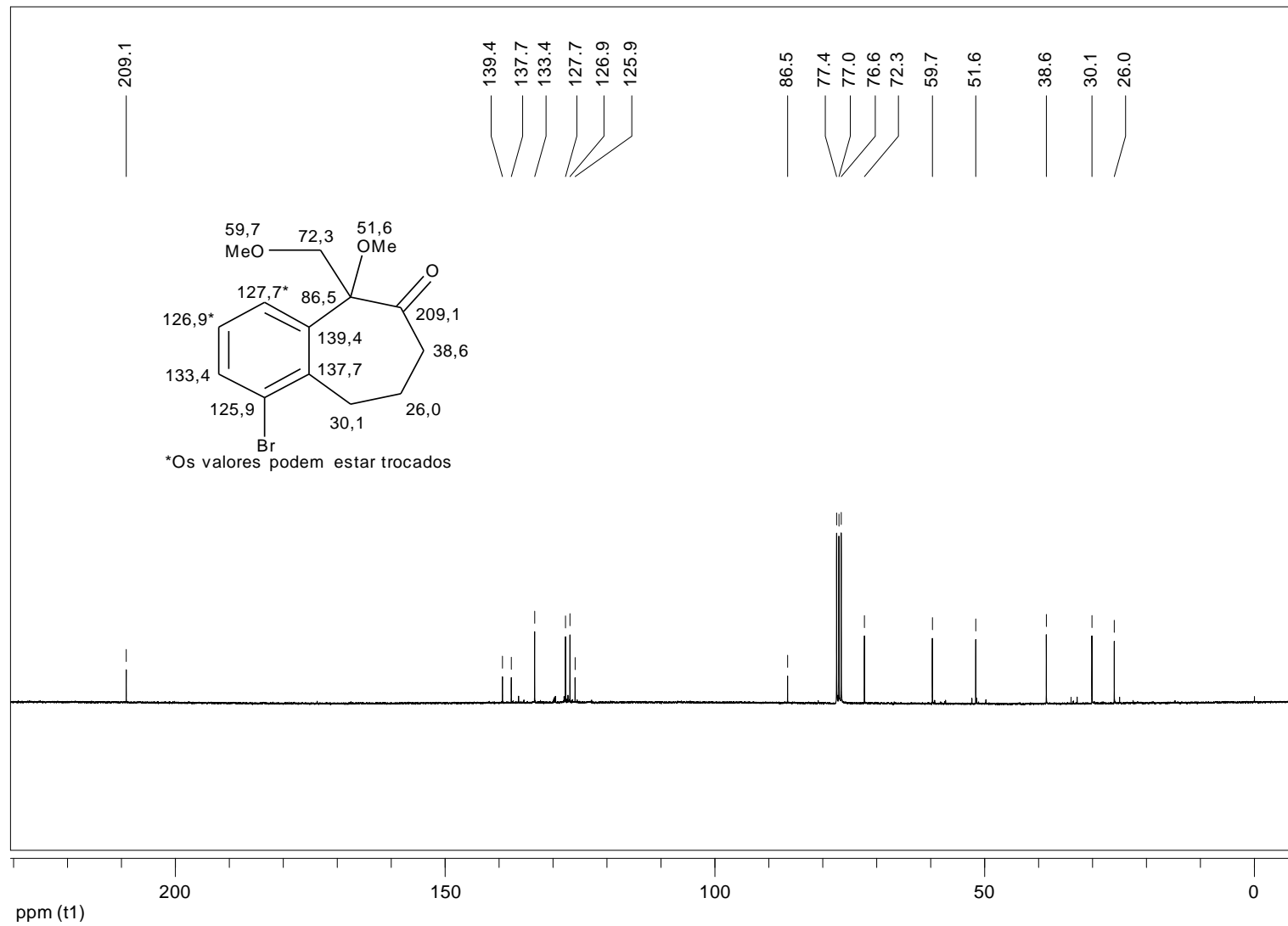
Expansão 1 do espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY da (4*a*,9)-3,4*a*-dimetóxi-9-(metóximetil)-4*a*,5,6,7-tetra-hidro-2*H*-benzo[7]annuleno-2,8(9*H*)-diona (20n) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



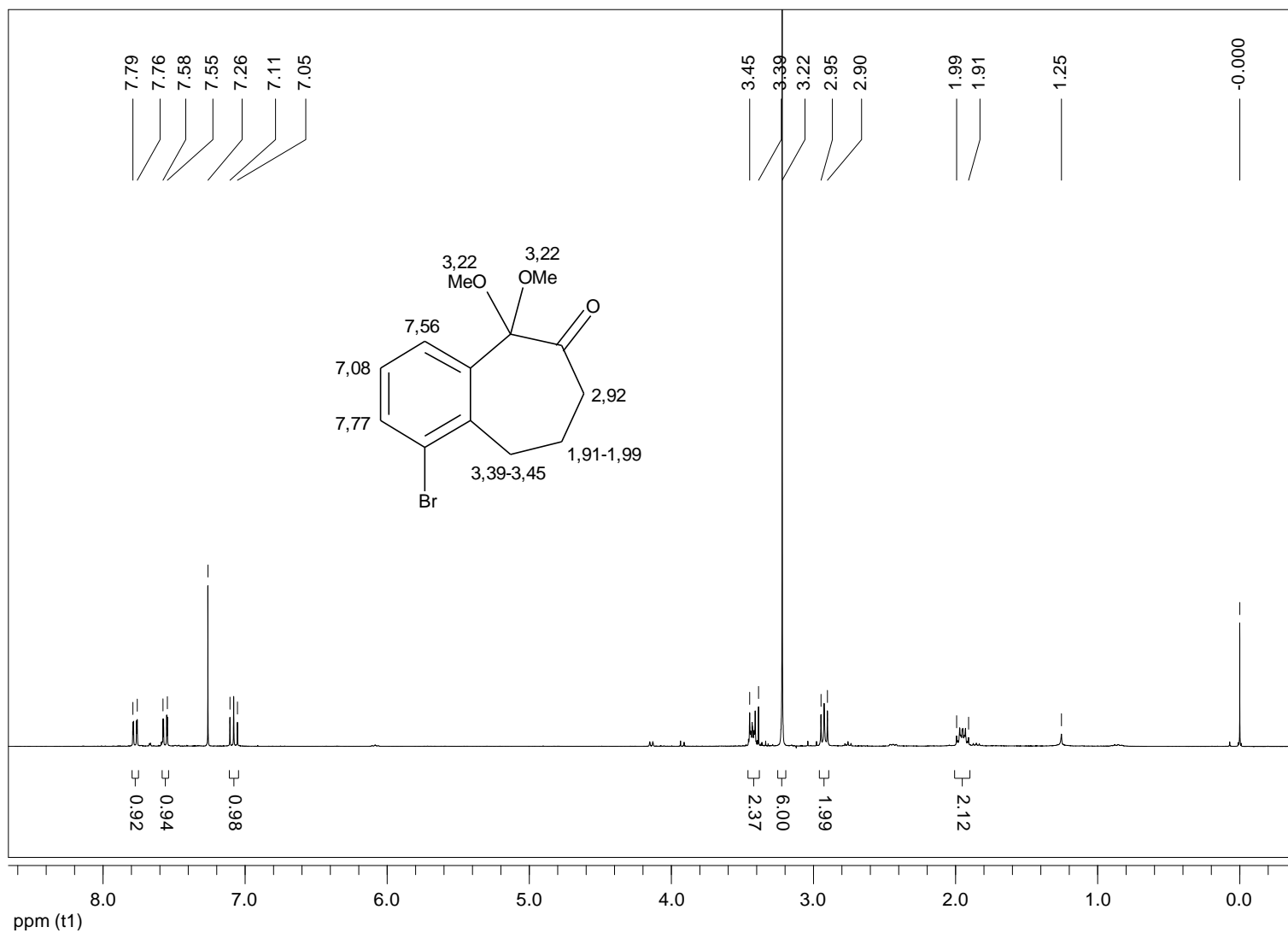
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-bromo-5-(metóxi-metil)-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**9j**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



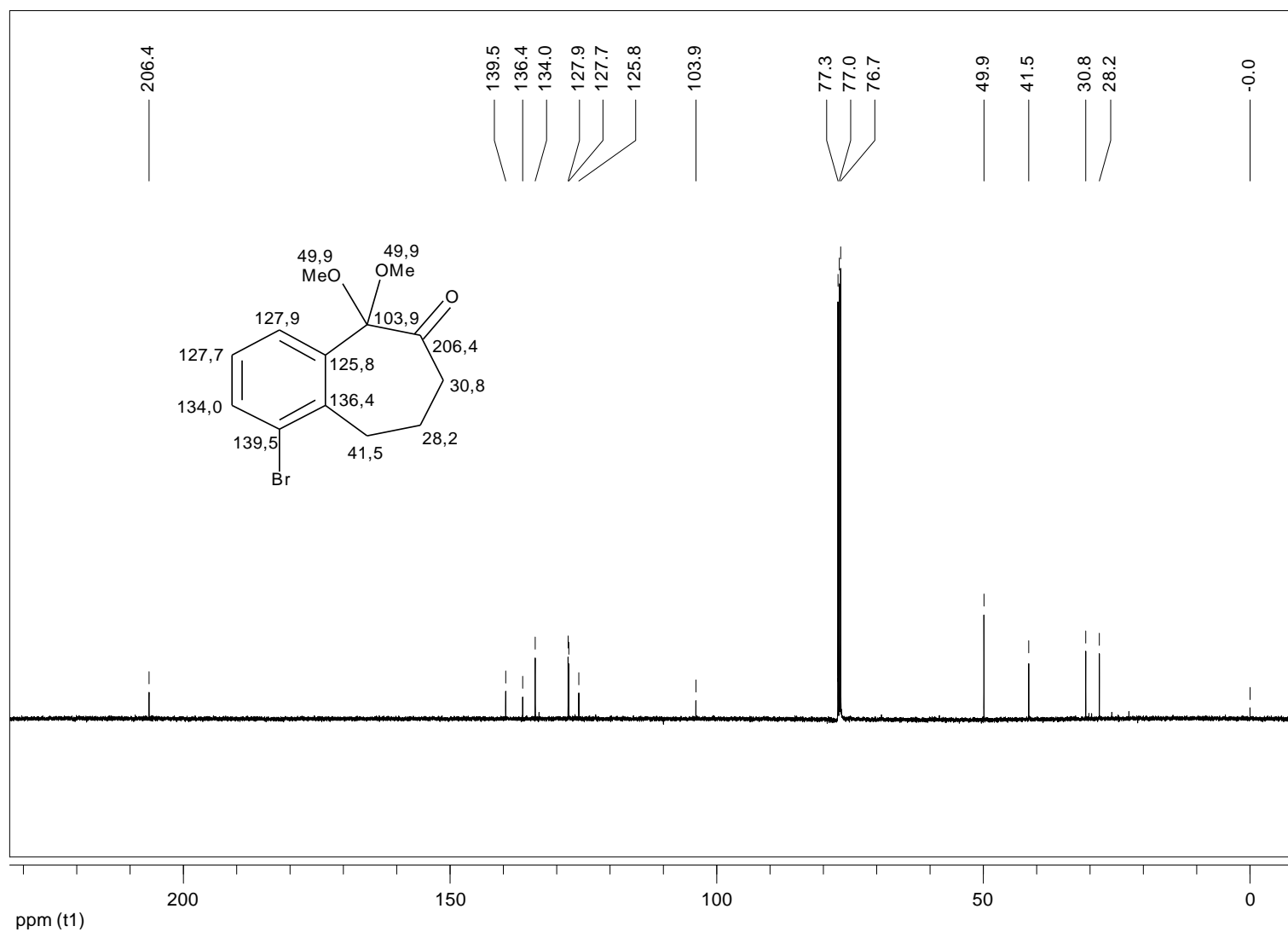
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-bromo-5-(metóxi-metil)-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**9j**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



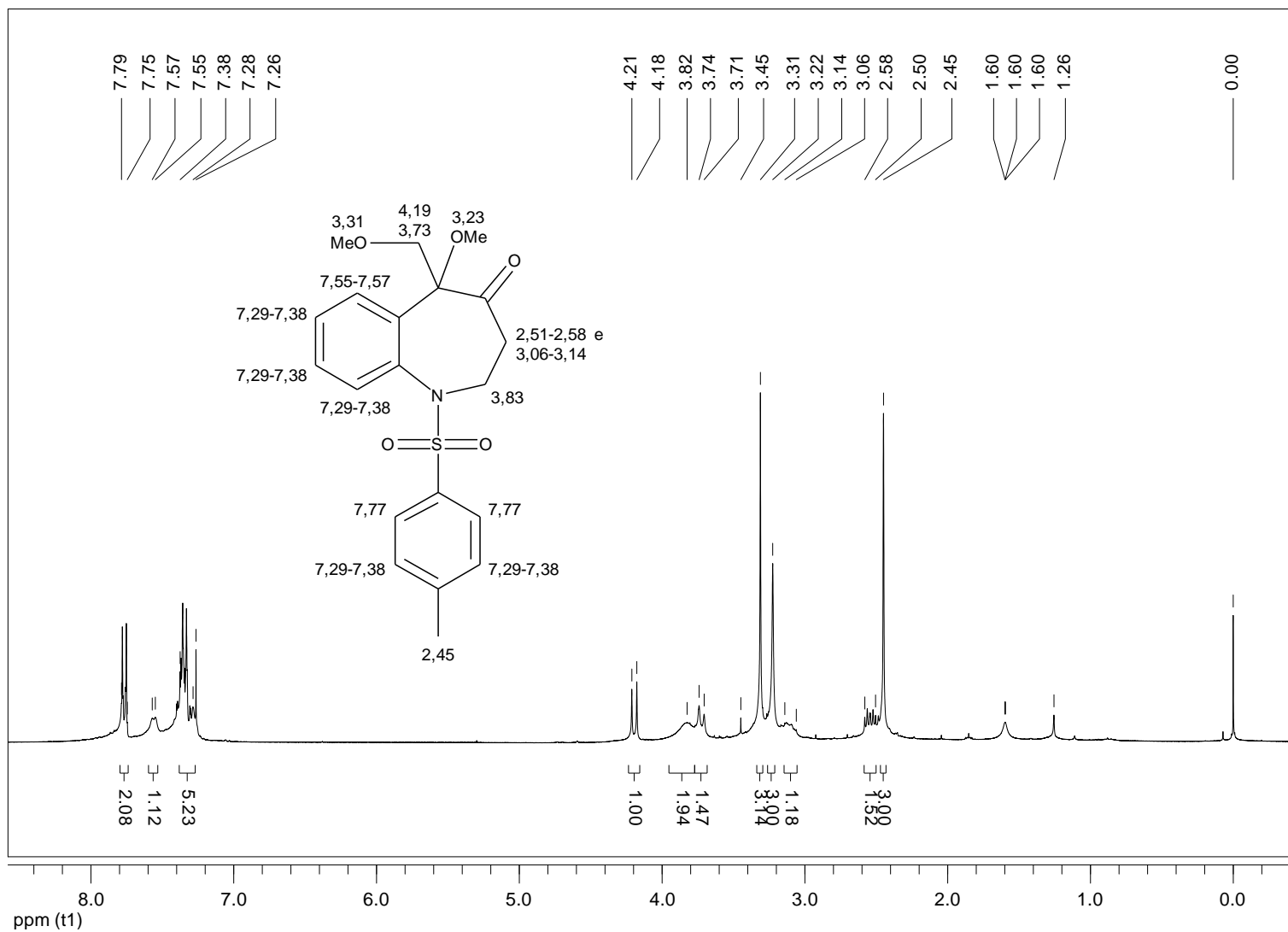
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-bromo-5,5-dimetóxi-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**26j**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-bromo-5,5-dimetóxi-5,7,8,9-tetra-hidro-6H-benzo[7]anulen-6-ona (**26j**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

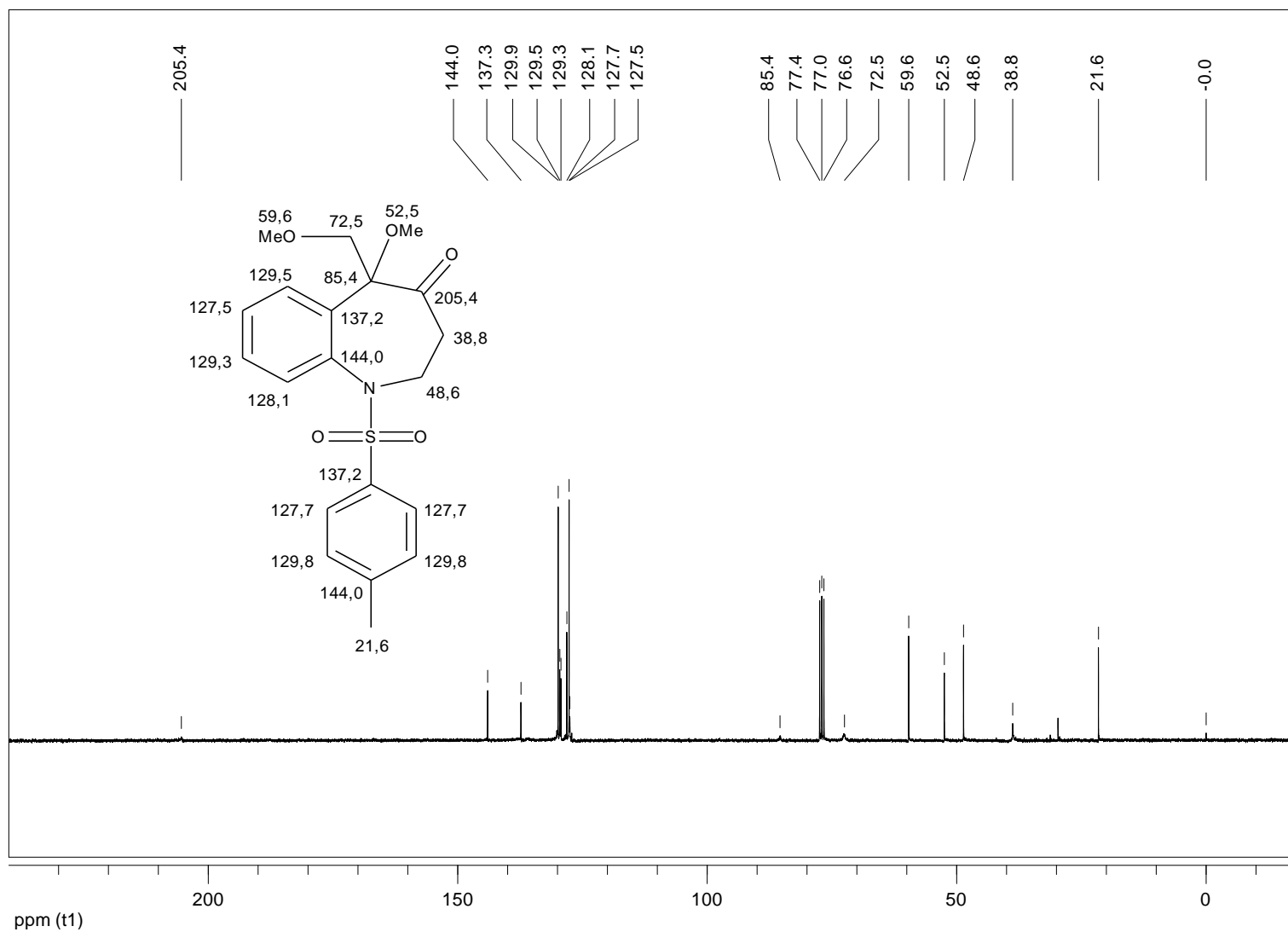


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4H-benzo[*b*]azepin-4-ona (**9k**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

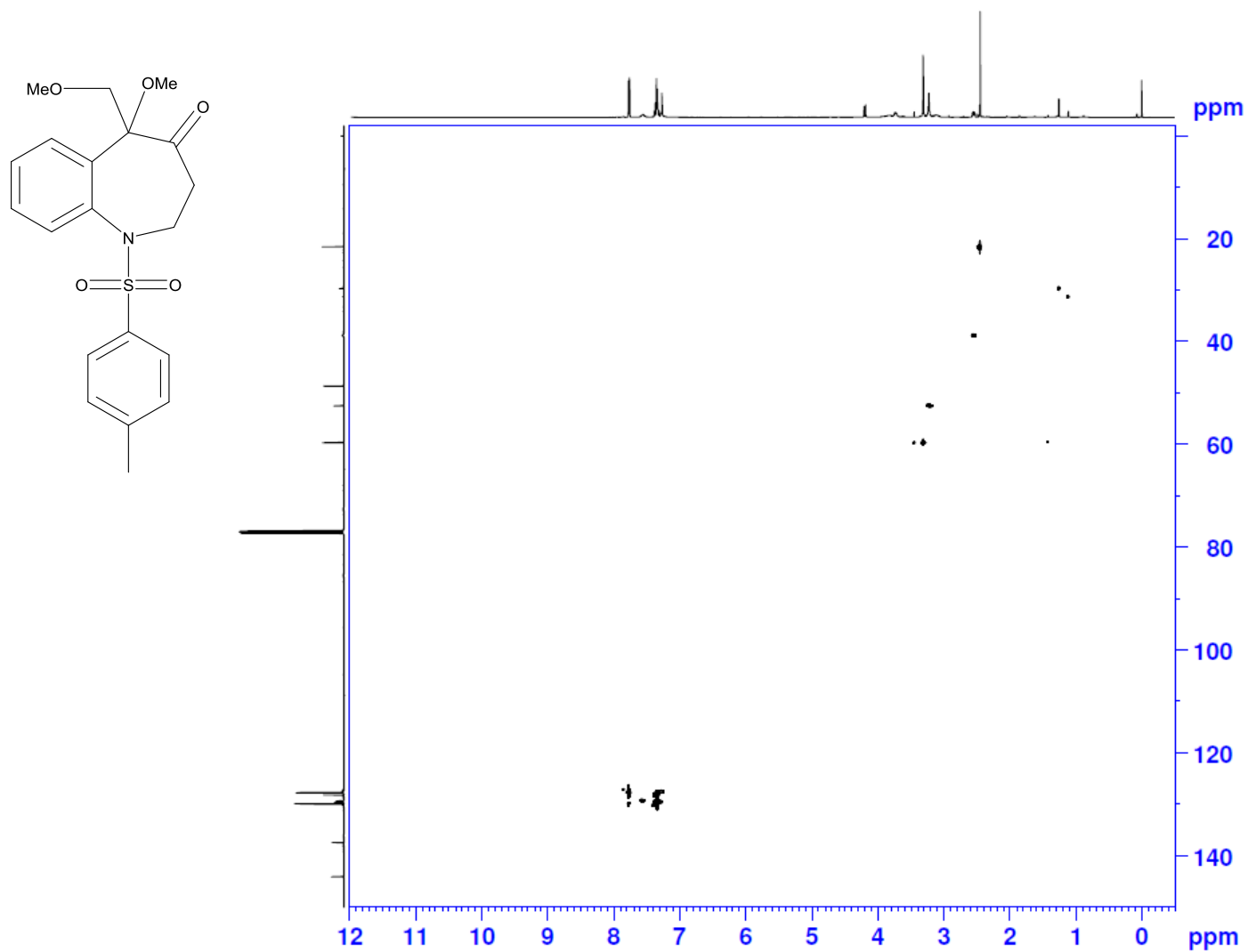




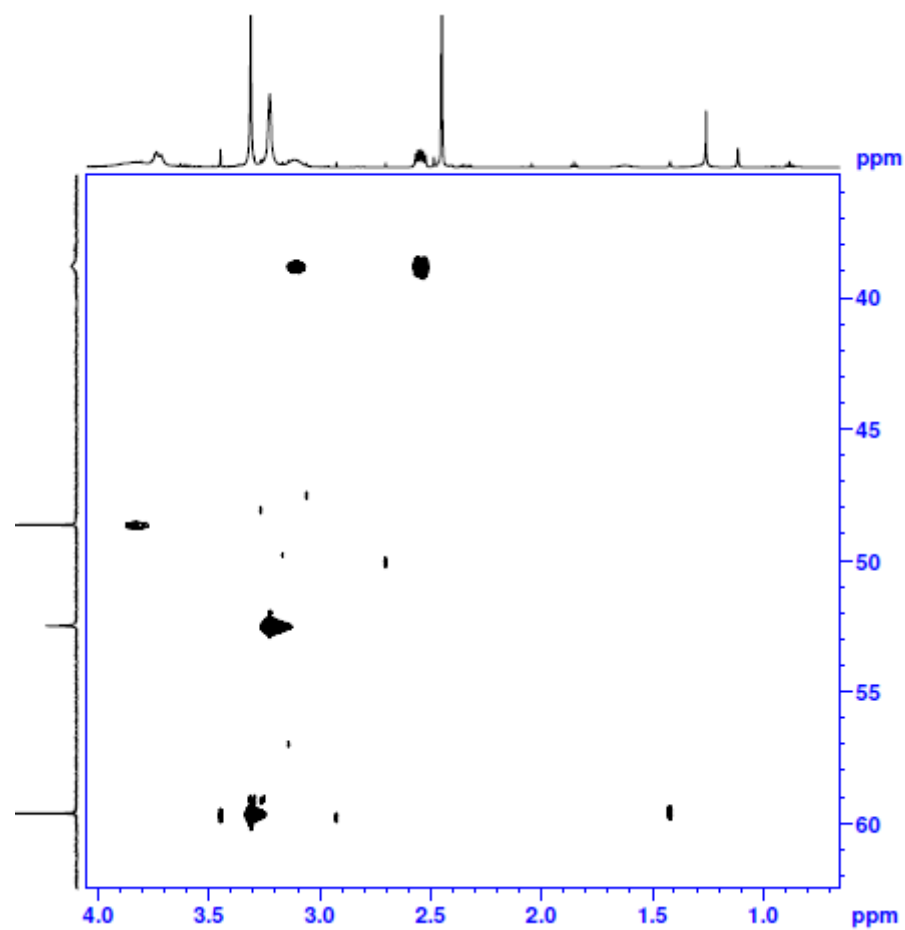
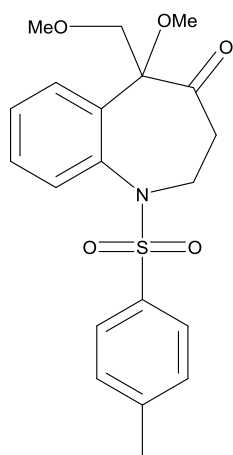
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4H-benzo[b]azepin-4-ona (**9k**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



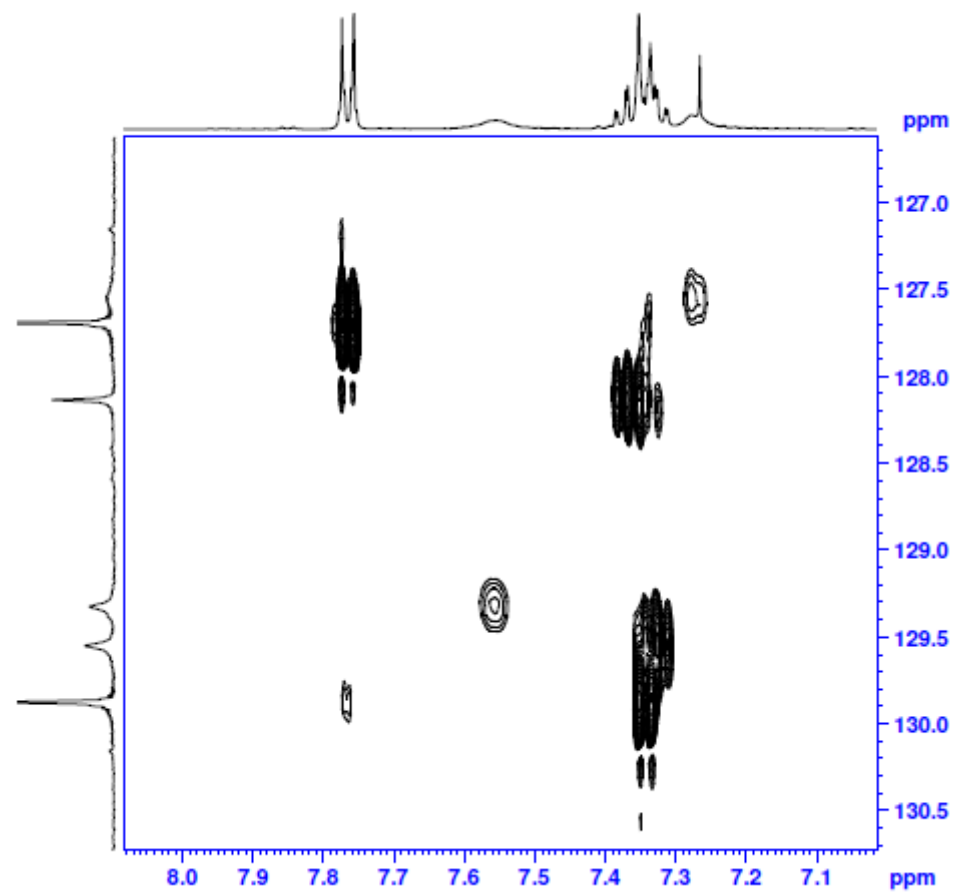
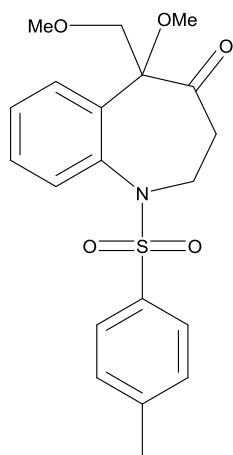
Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4*H*-benzo[*b*]azepin-4-ona (**9k**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



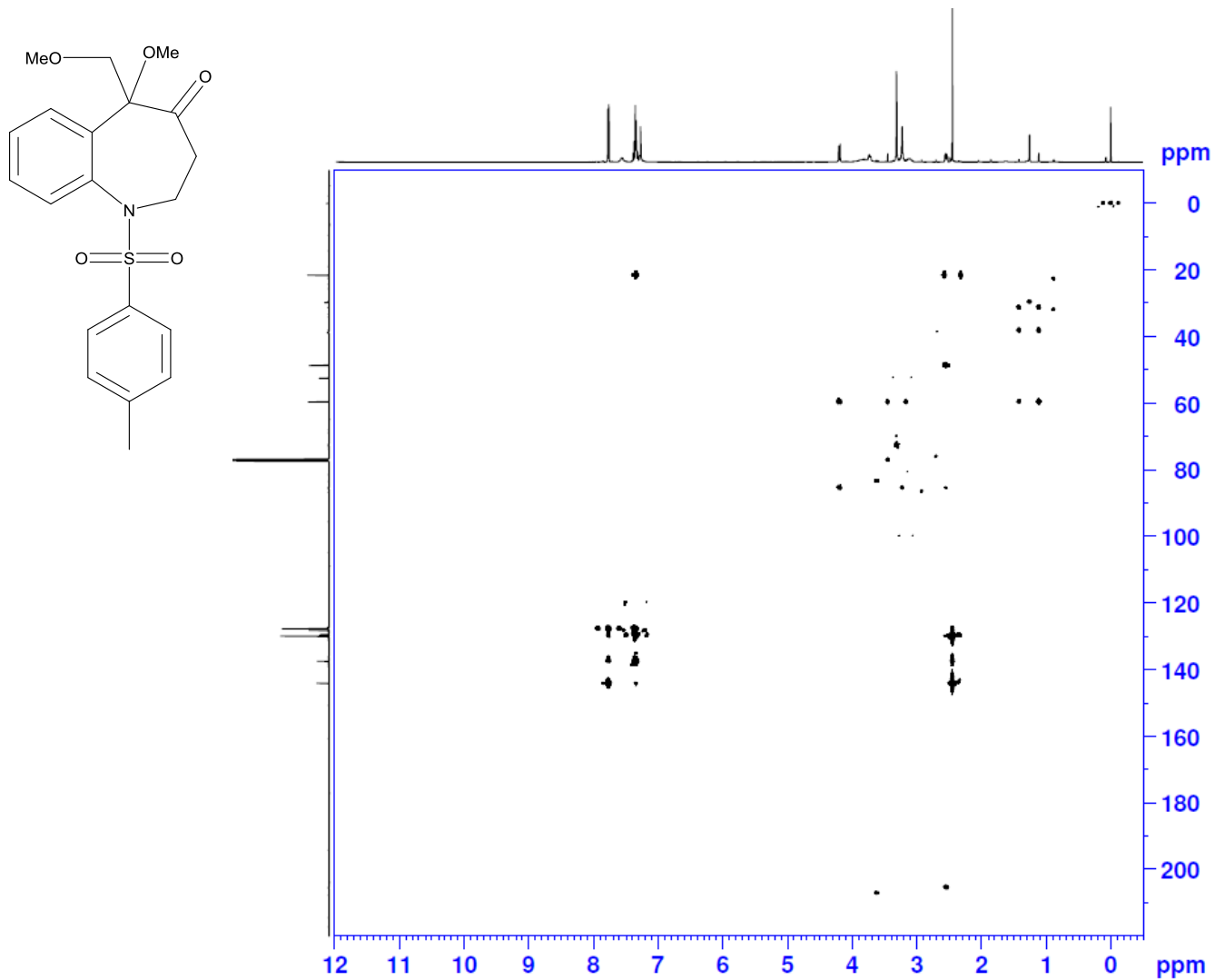
Expansão 1 do espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4*H*-benzo[*b*]azepin-4-ona (**9k**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



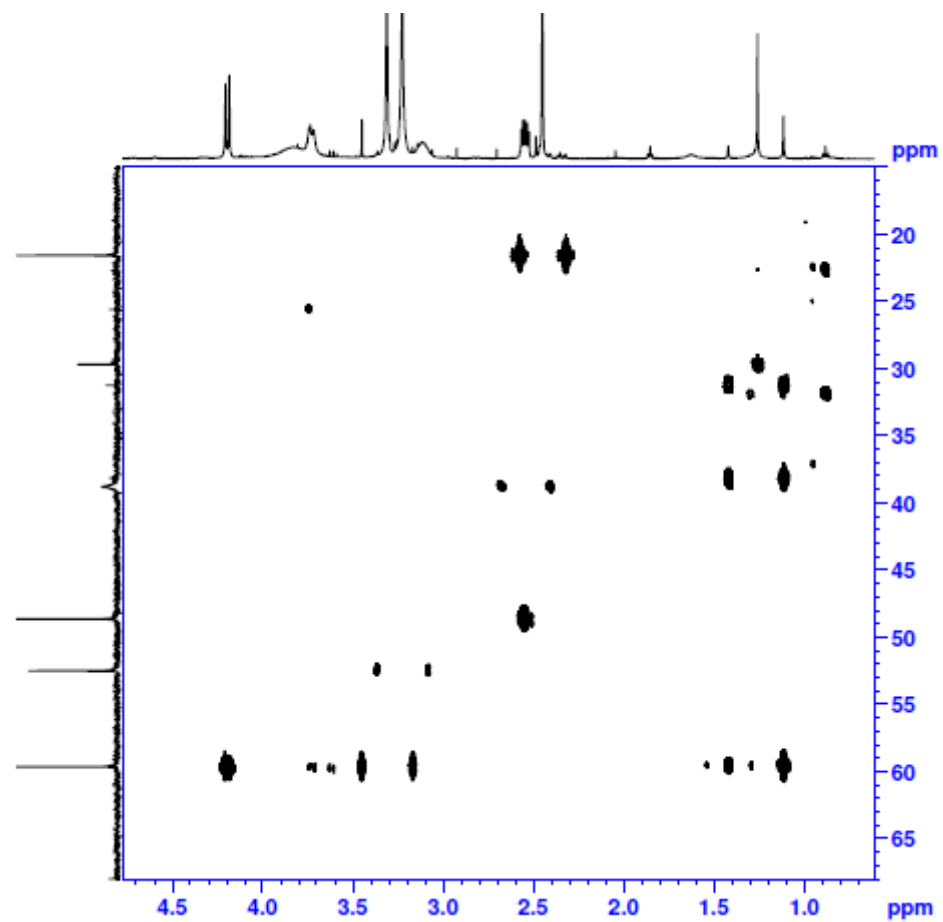
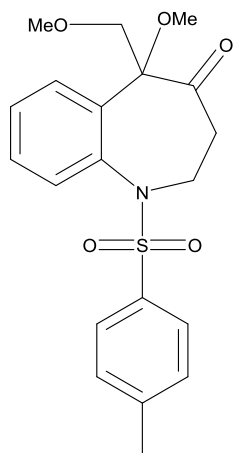
Expansão 2 do espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4*H*-benzo[*b*]azepin-4-ona (**9k**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



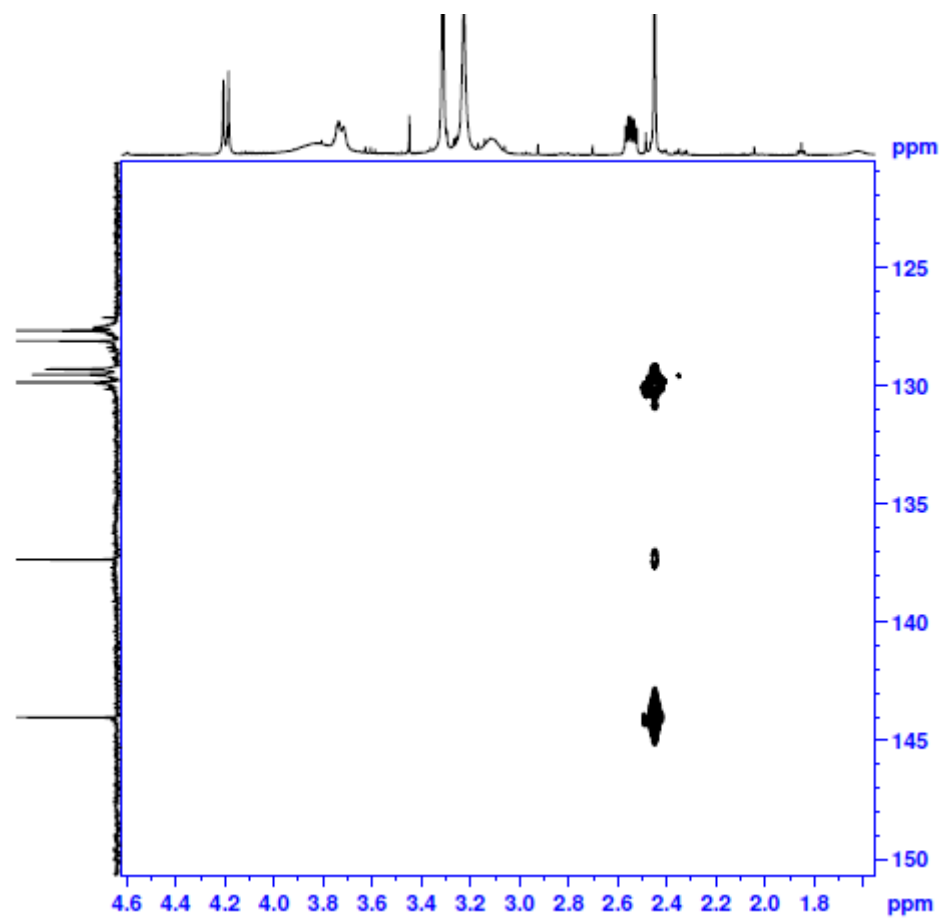
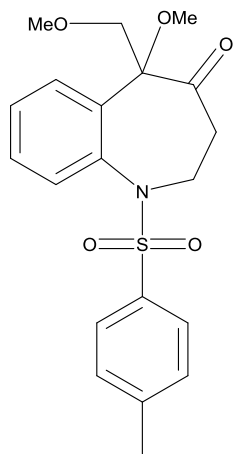
Espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4H-benzo[*b*]azepin-4-ona (**9k**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



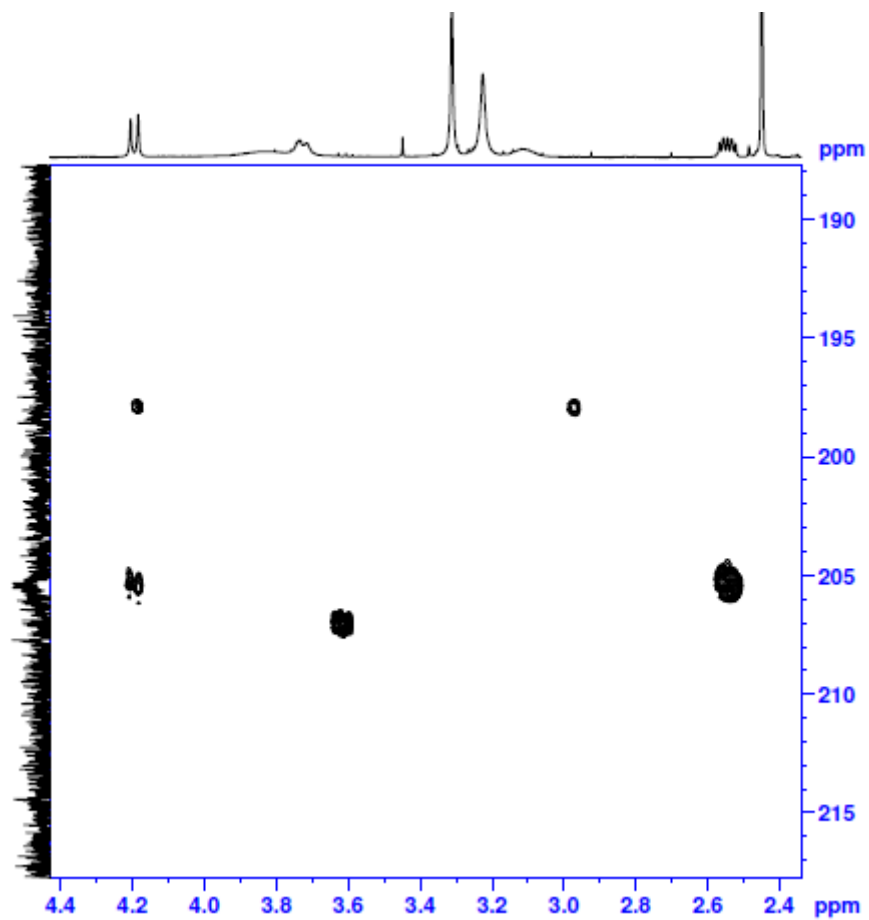
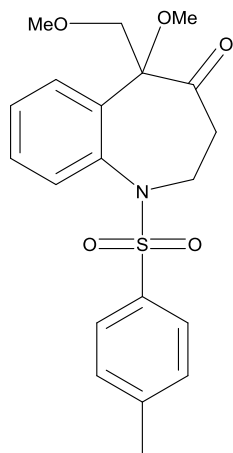
Expansão 1 do espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4*H*-benzo[*b*]azepin-4-ona (**9k**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Expansão 2 do espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4H-benzo[*b*]azepin-4-ona (**9k**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

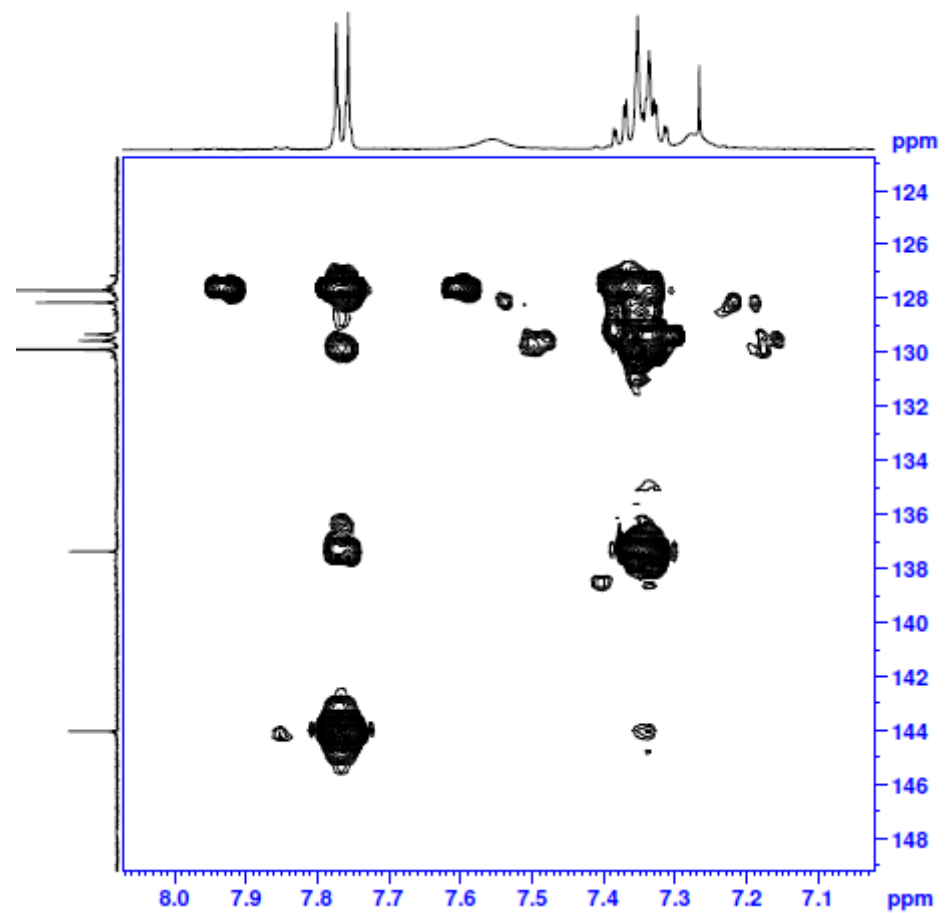
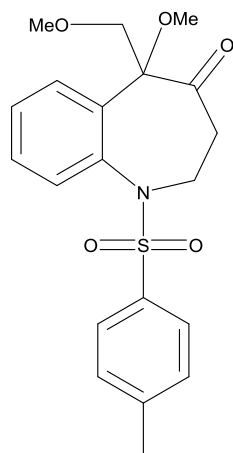


Expansão 3 do espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4H-benzo[*b*]azepin-4-ona (**9k**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

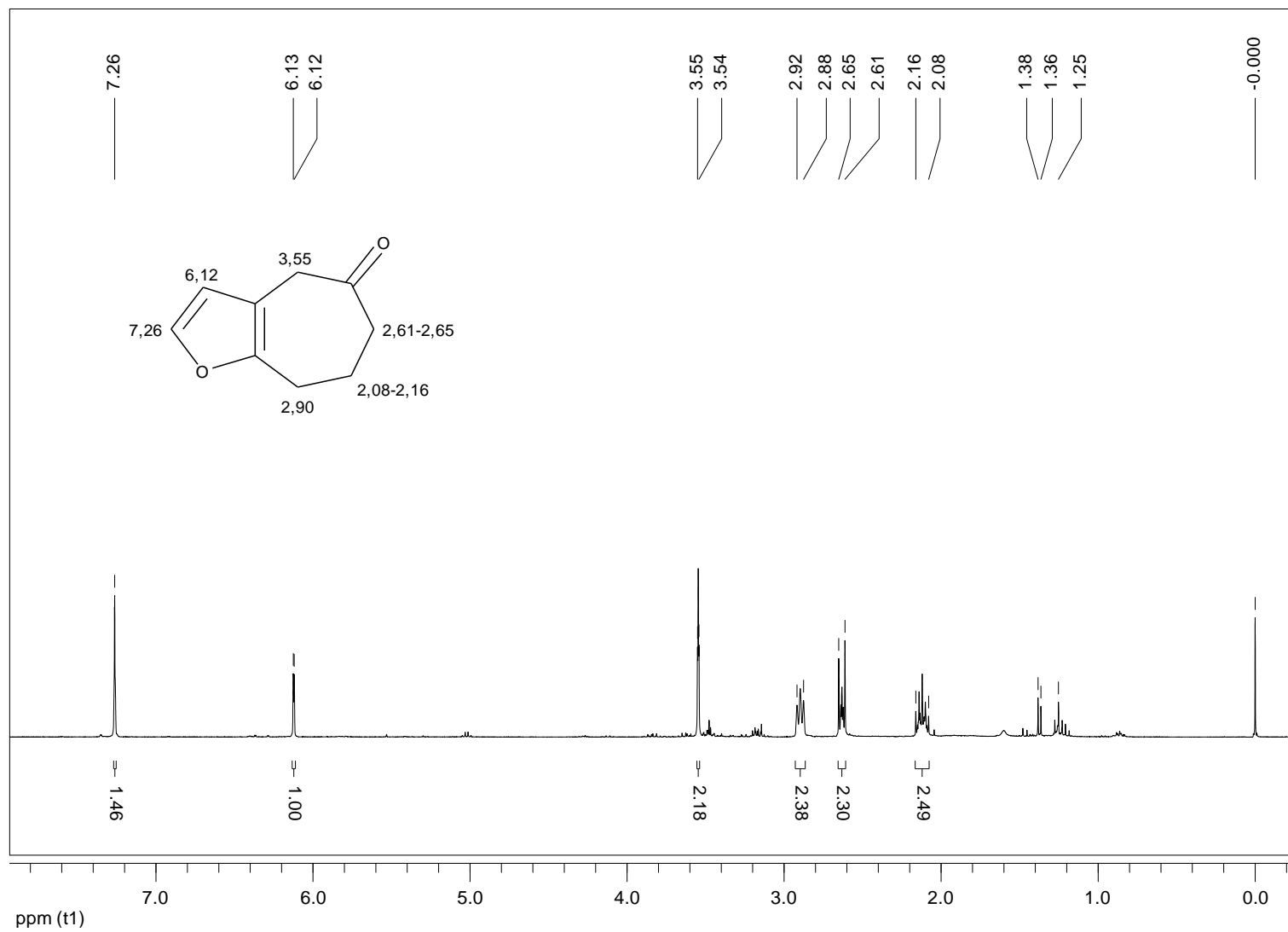




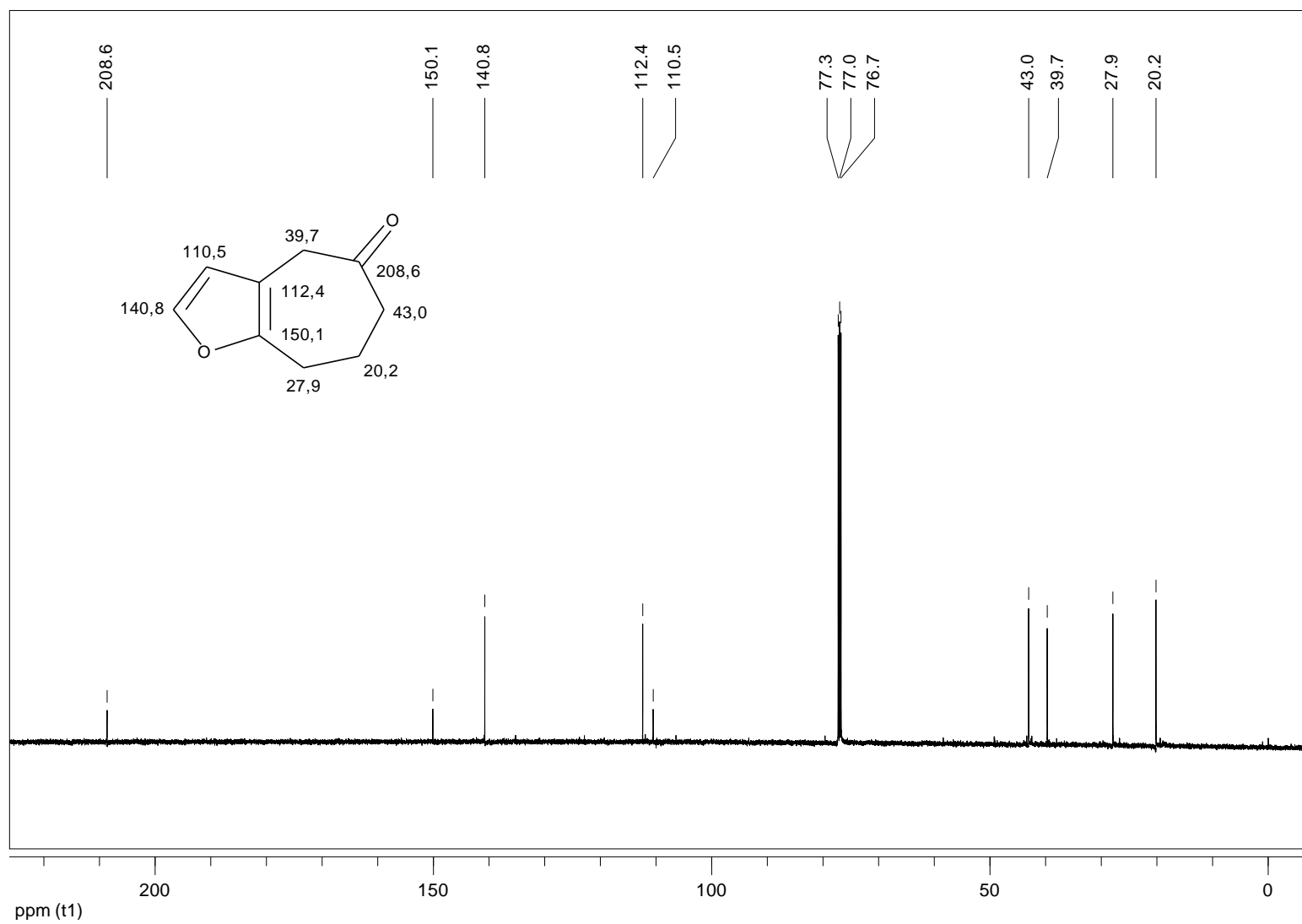
Expansão 4 do espectro de  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC da 5-metóxi-5-(metóxi-metil)-1-tosil-1,2,3,5-tetra-hidro-4*H*-benzo[*b*]azepin-4-ona (**9k**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



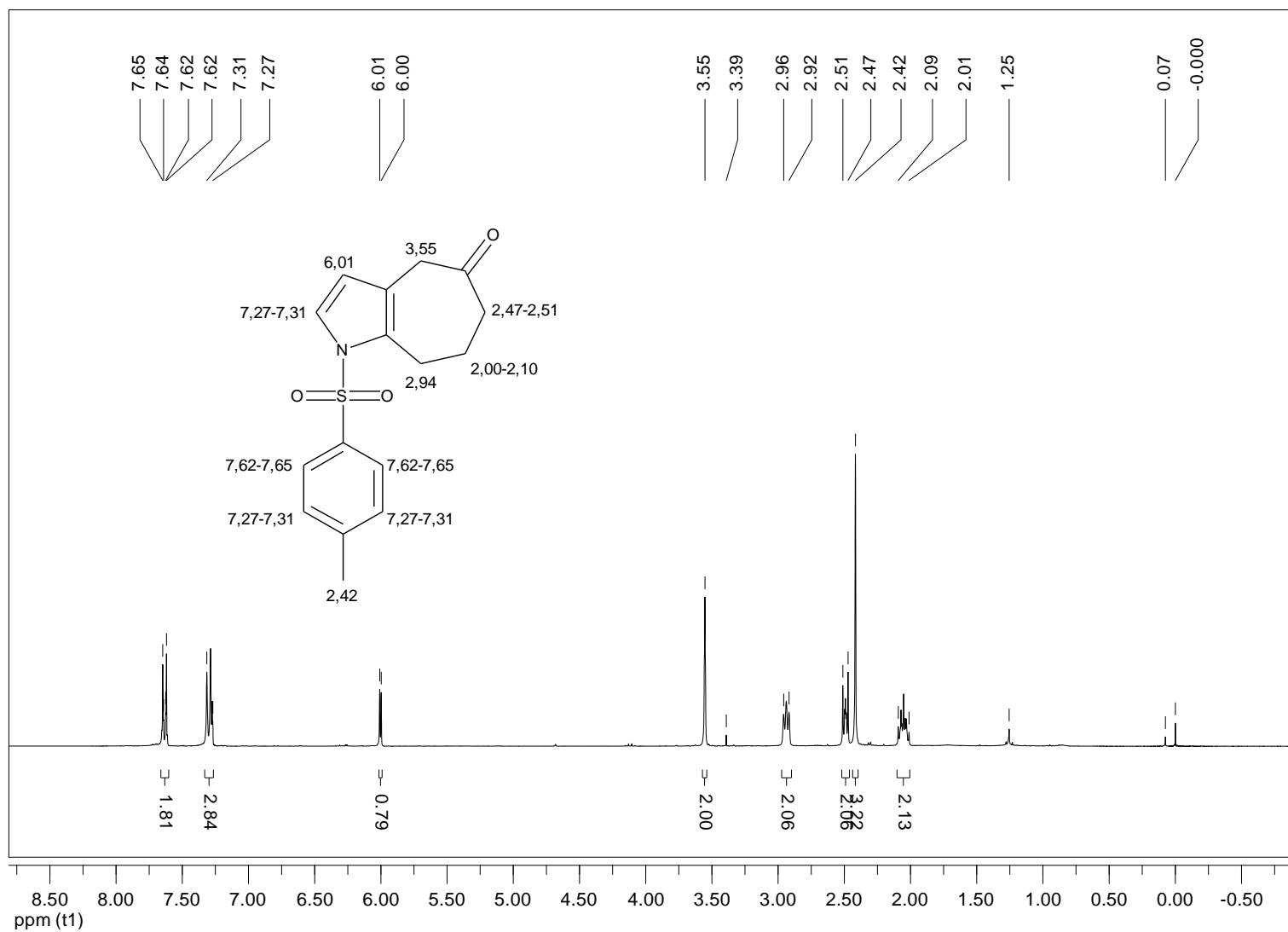
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 4,6,7,8-tetra-hidro-5H-ciclo-hepta[b]furan-5-ona (**31o**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



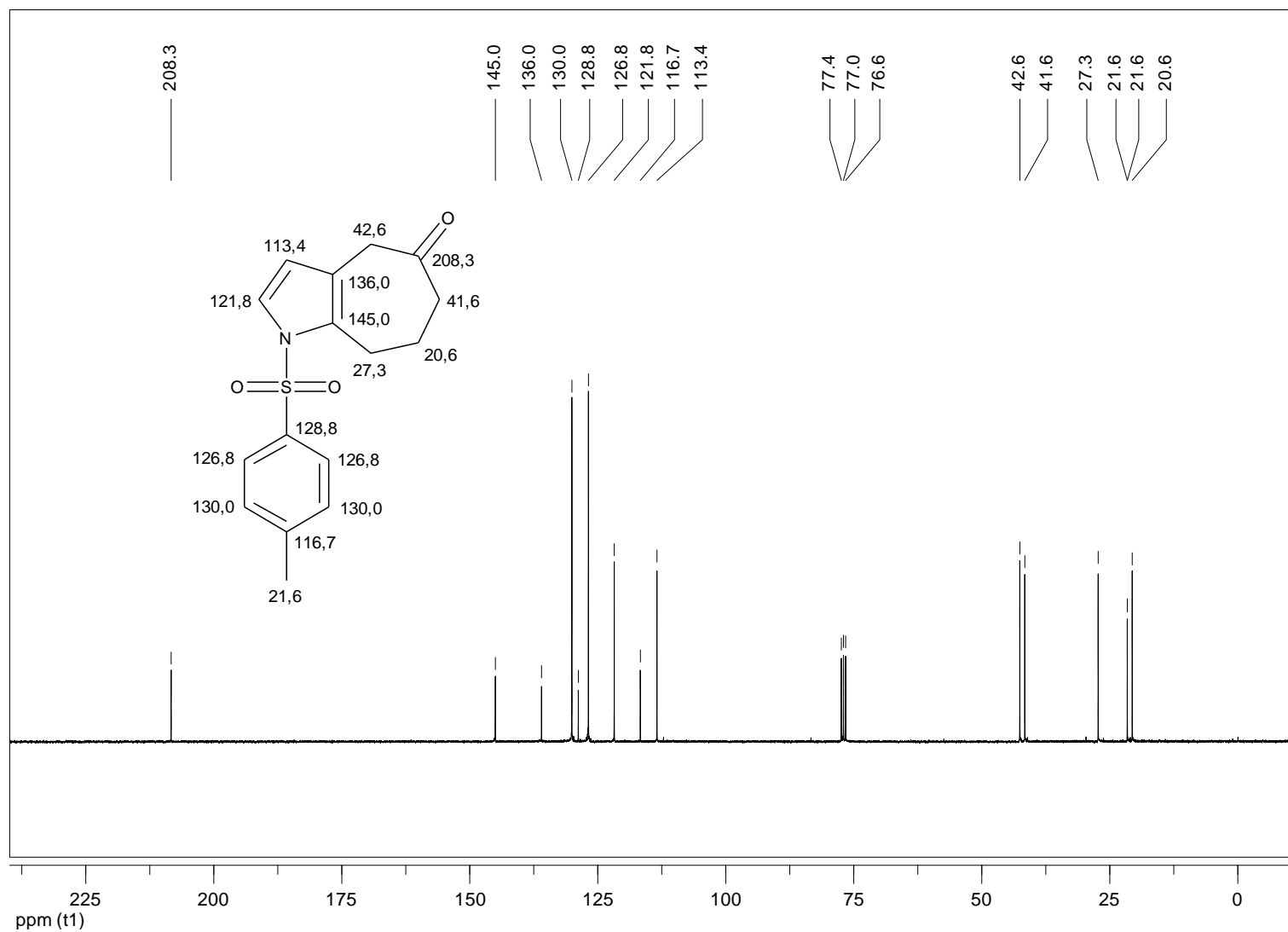
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 4,6,7,8-tetra-hidro-5H-ciclo-hepta[b]furan-5-ona (**31o**) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



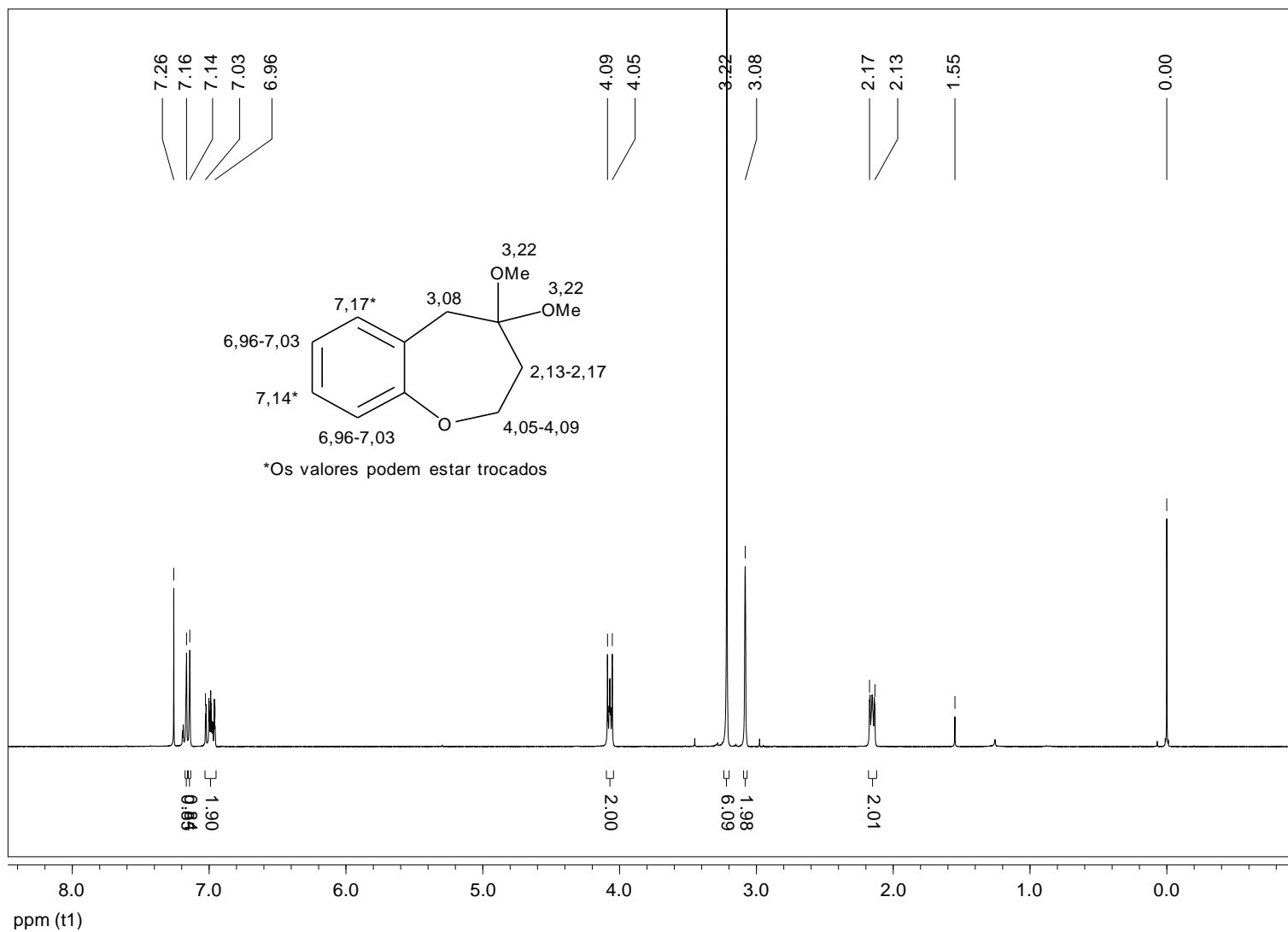
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-tosil-4,6,7,8-tetra-hidro-ciclo-hepta[b]pirrol-5(1H)-ona (**31p**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



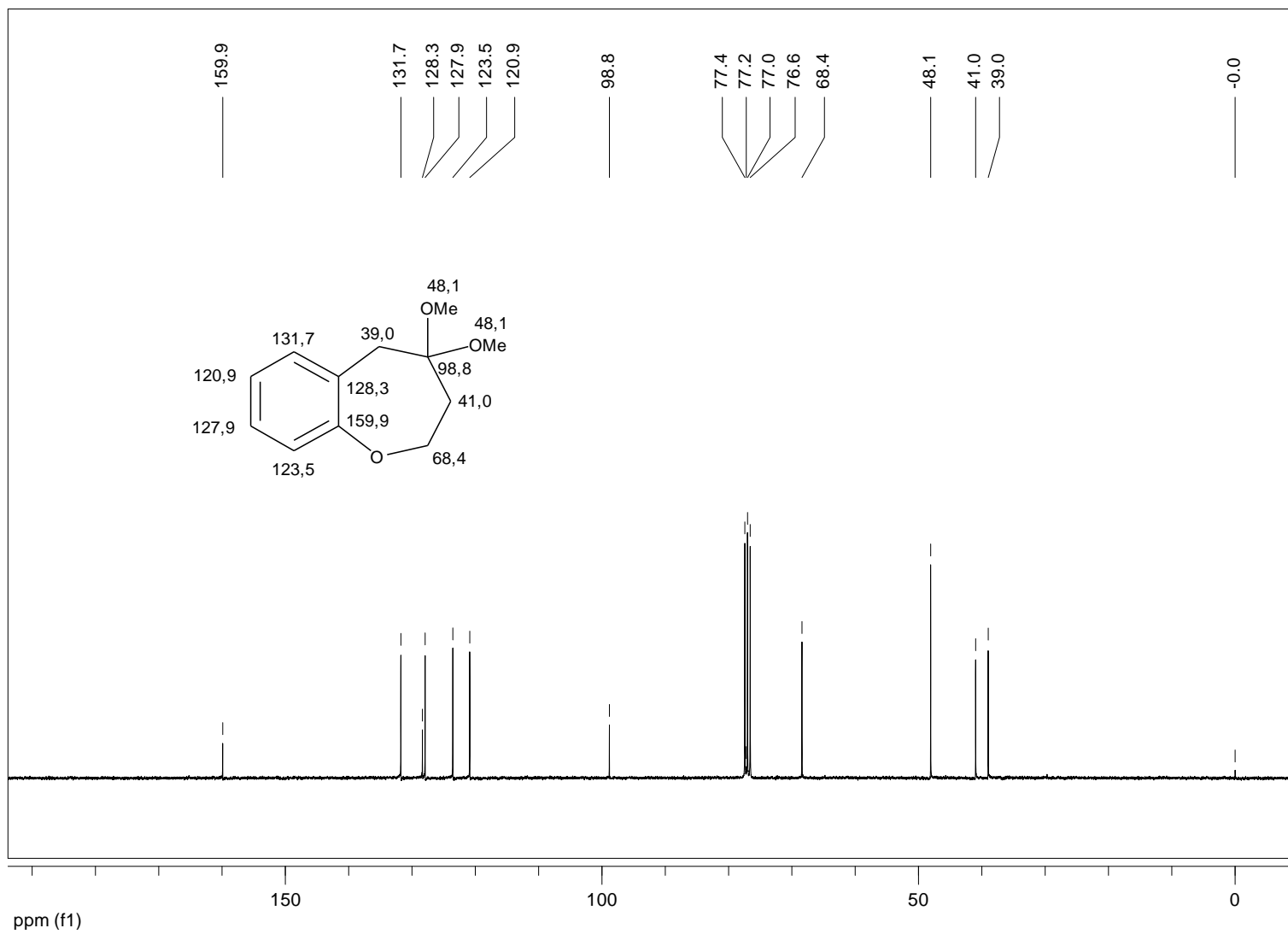
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-tosil-4,6,7,8-tetra-hidro-ciclo-hepta[b]pirrol-5(1H)-ona (**31p**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



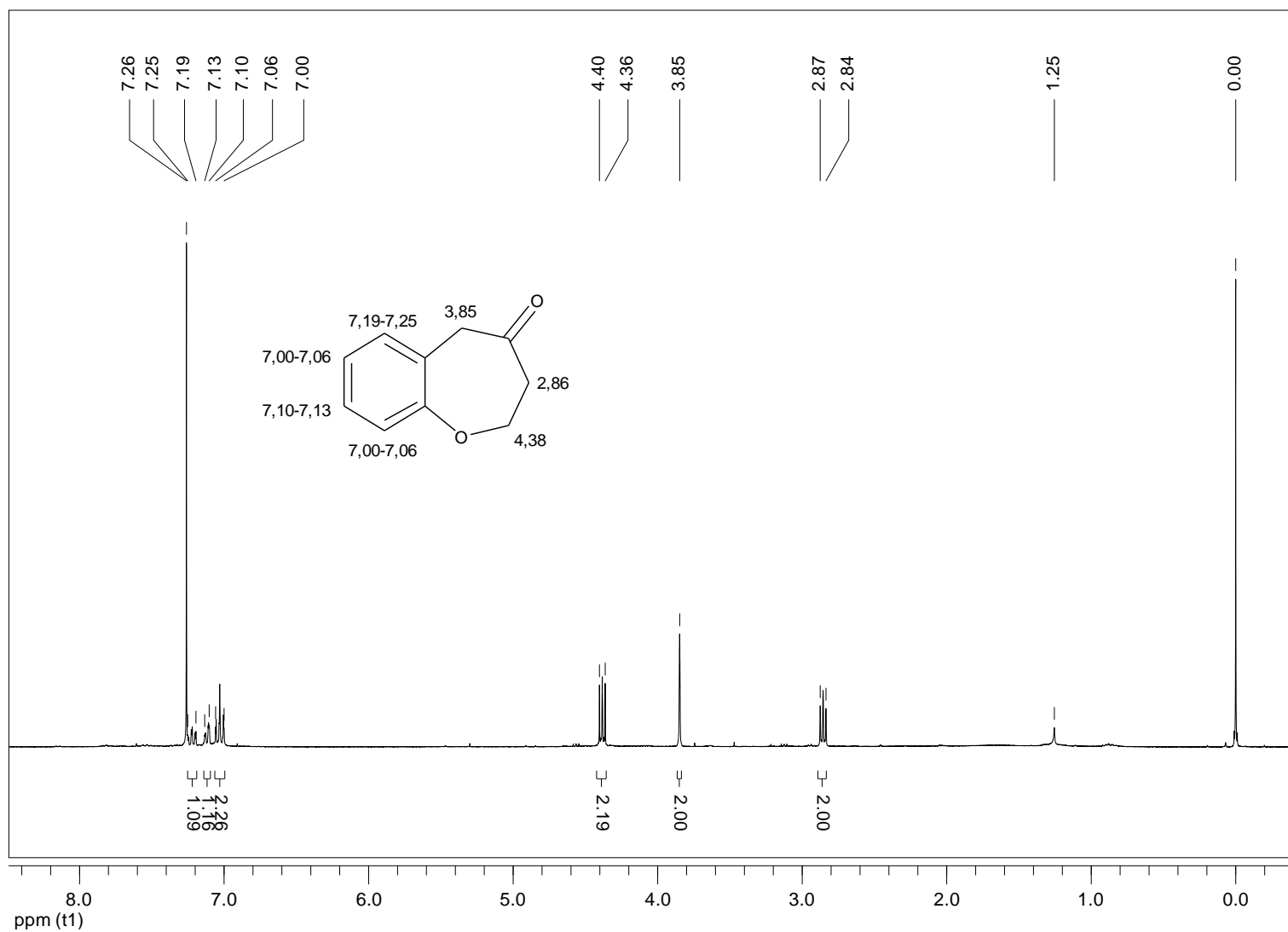
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 4,4-dimetóxi-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[*b*]oxepina (**32q**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 4,4-dimetóxi-2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[*b*]oxepina (**32q**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

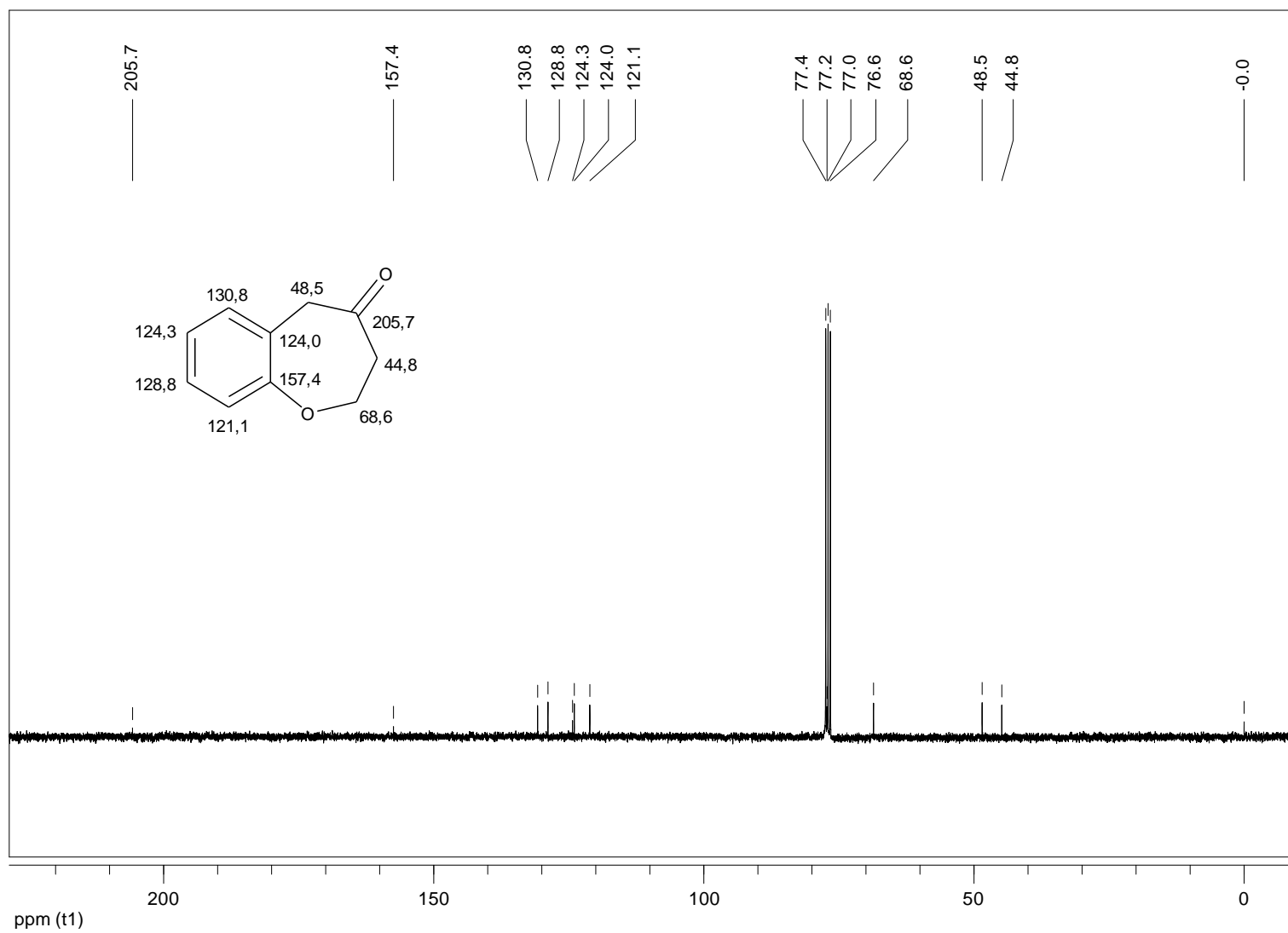


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2,3-di-hidro-benzo[*b*]oxepin-4(5*H*)-ona (**31q**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

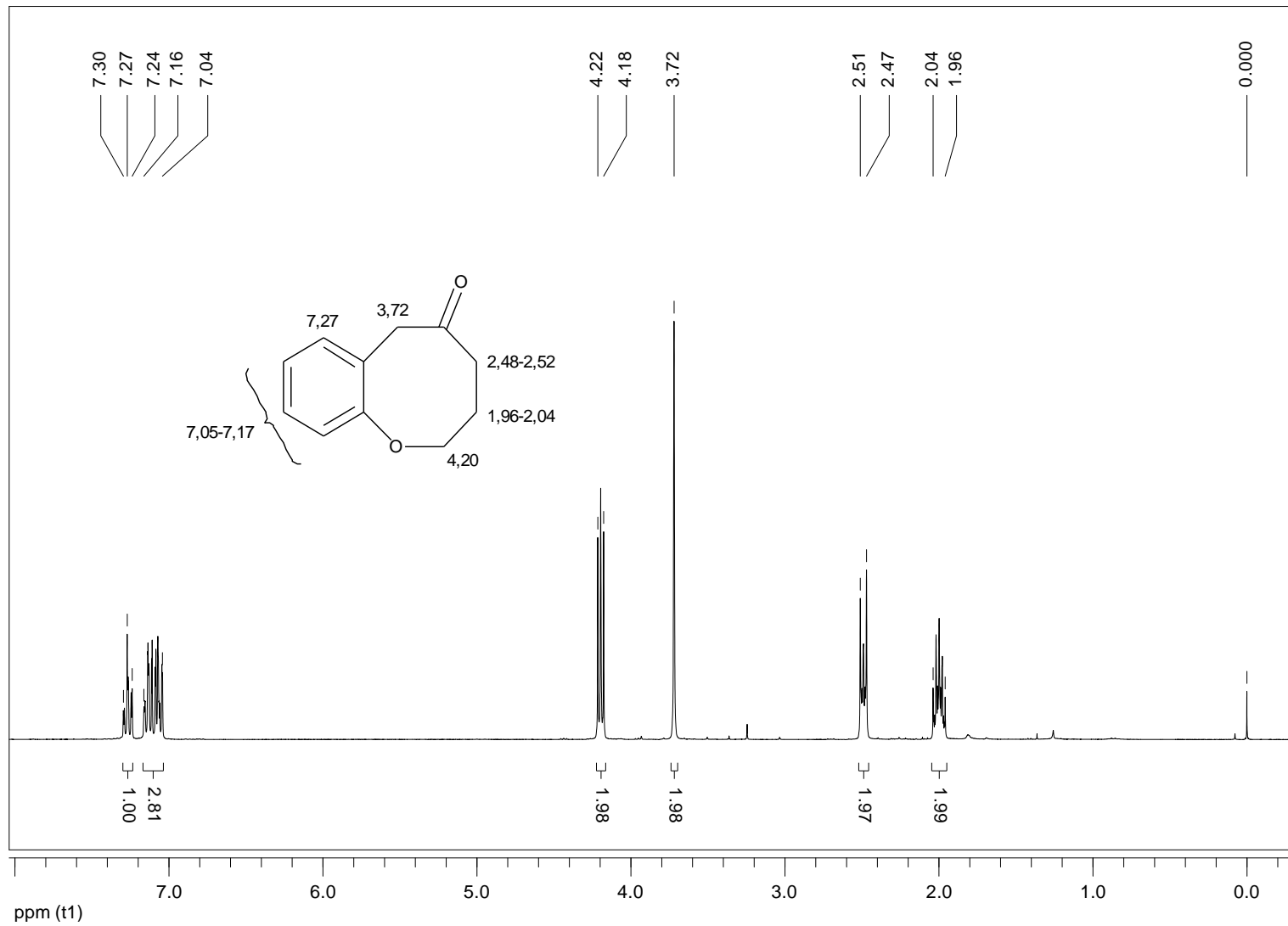




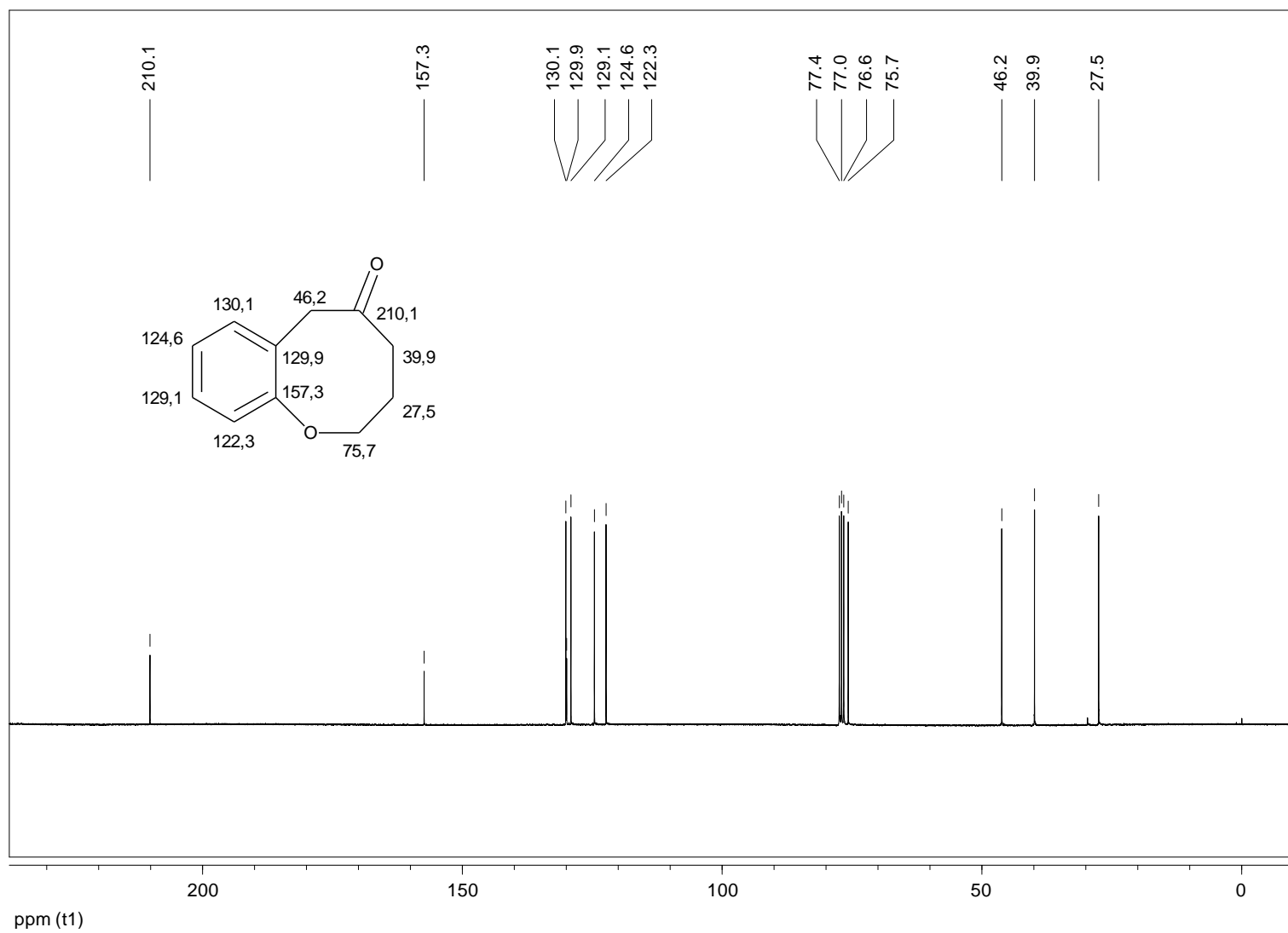
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2,3-di-hidro-benzo[*b*]oxepin-4(5*H*)-ona (**31q**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



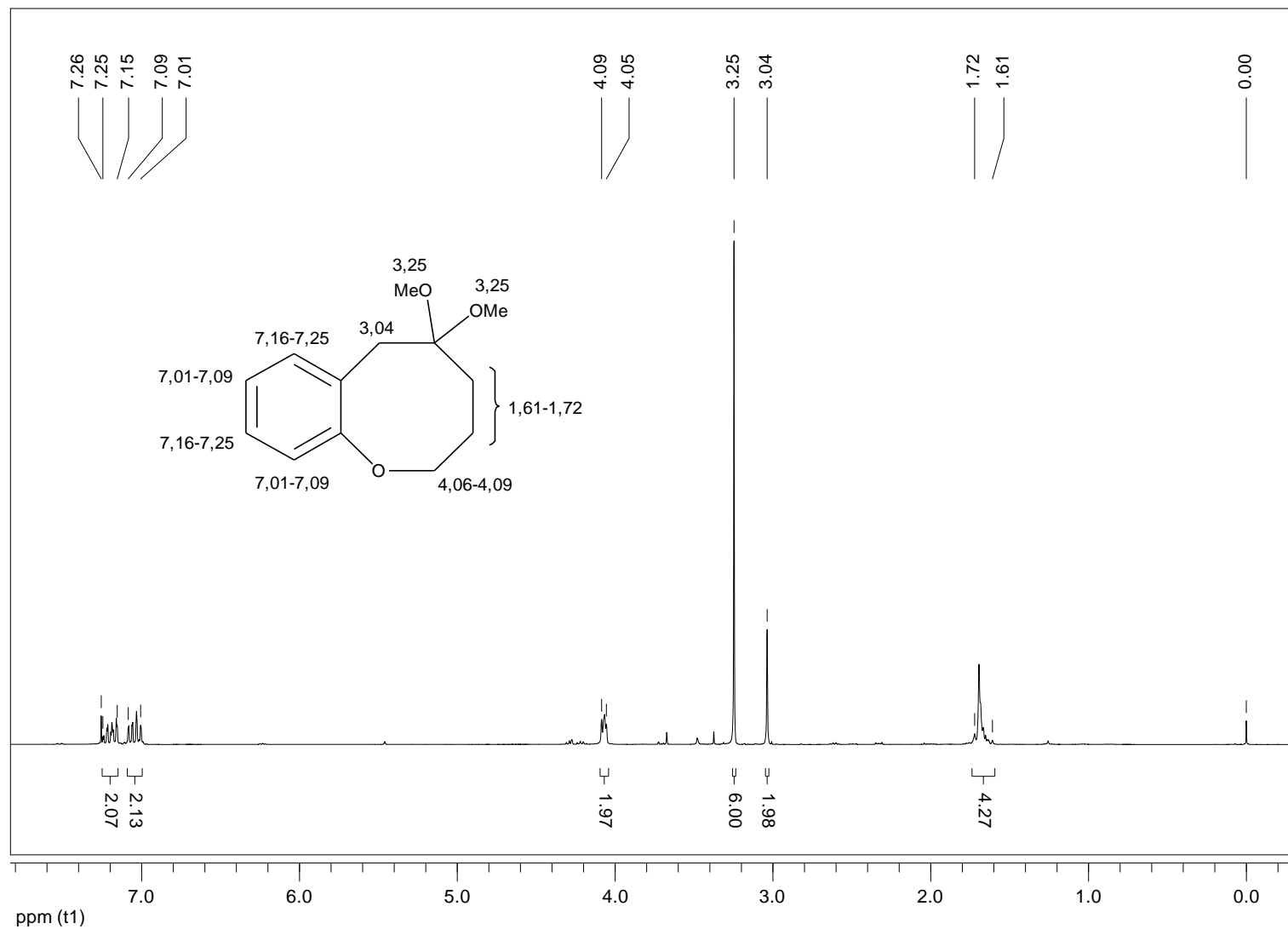
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2,3-di-hidro-benzo[*b*]oxepin-4(5*H*)-ona (**31I**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



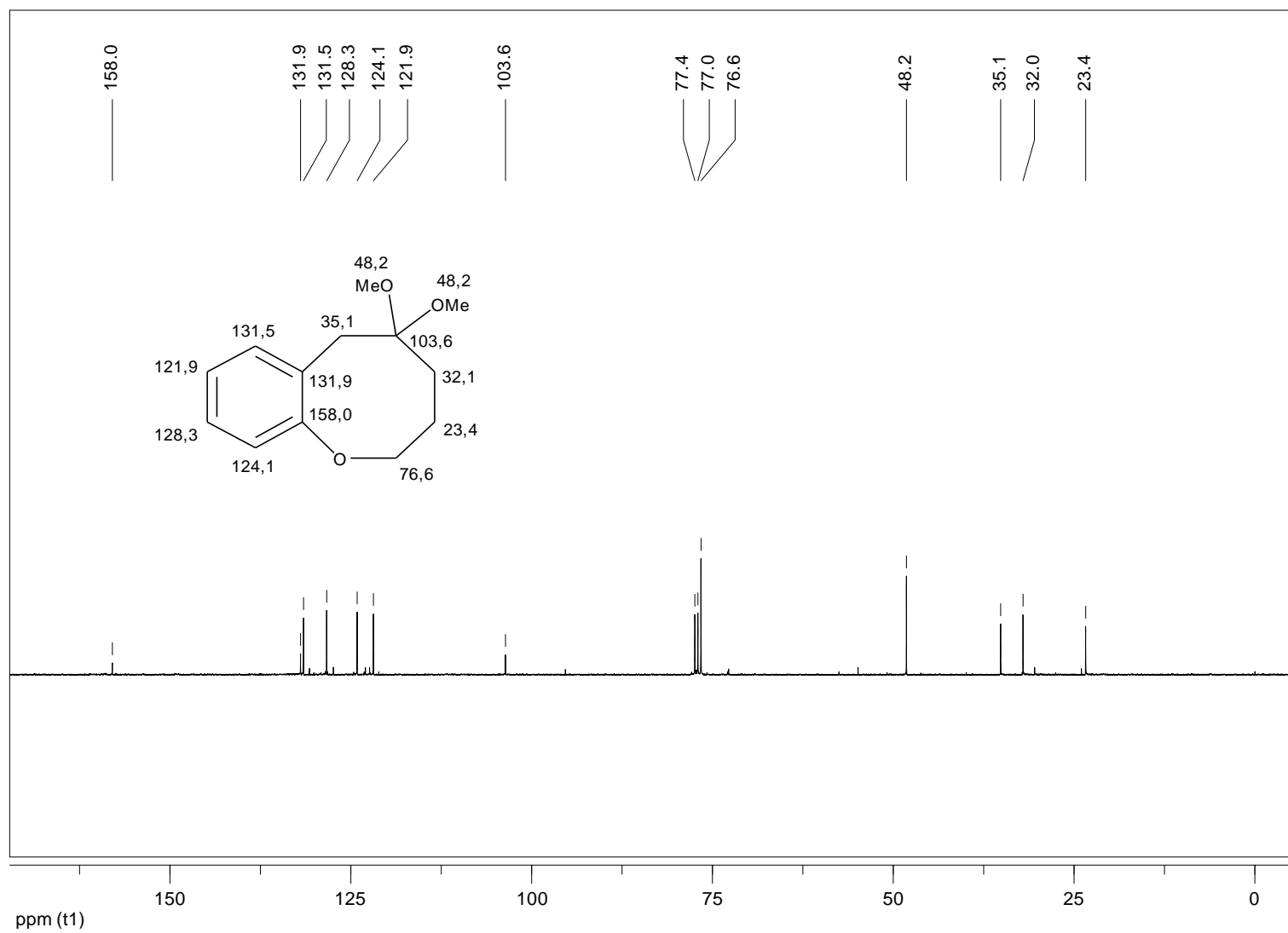
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2,3-di-hidro-benzo[*b*]oxepin-4(5*H*)-ona (**31I**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



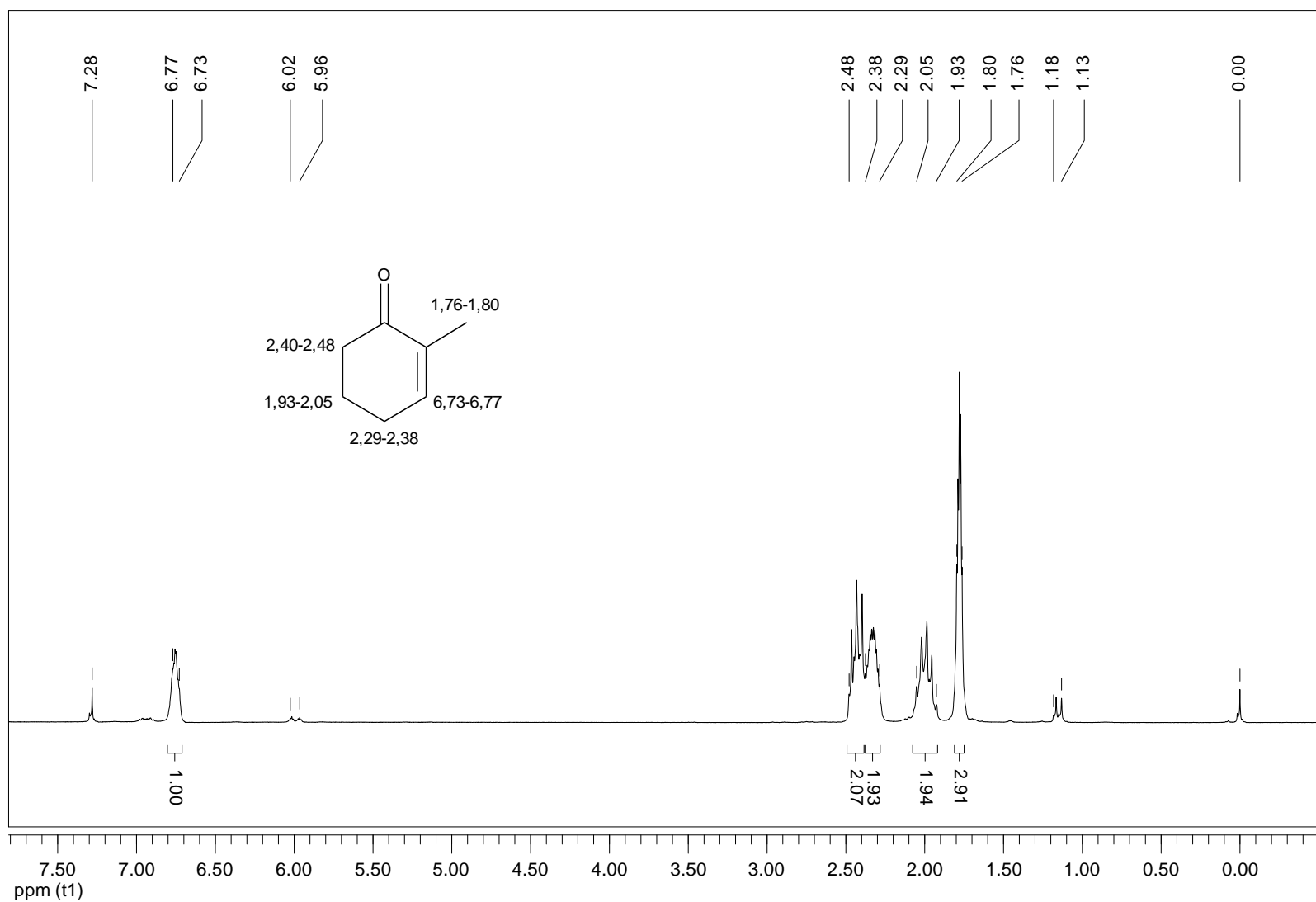
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5,5-dimetóxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-benzo[*b*]oxocina (**32I**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



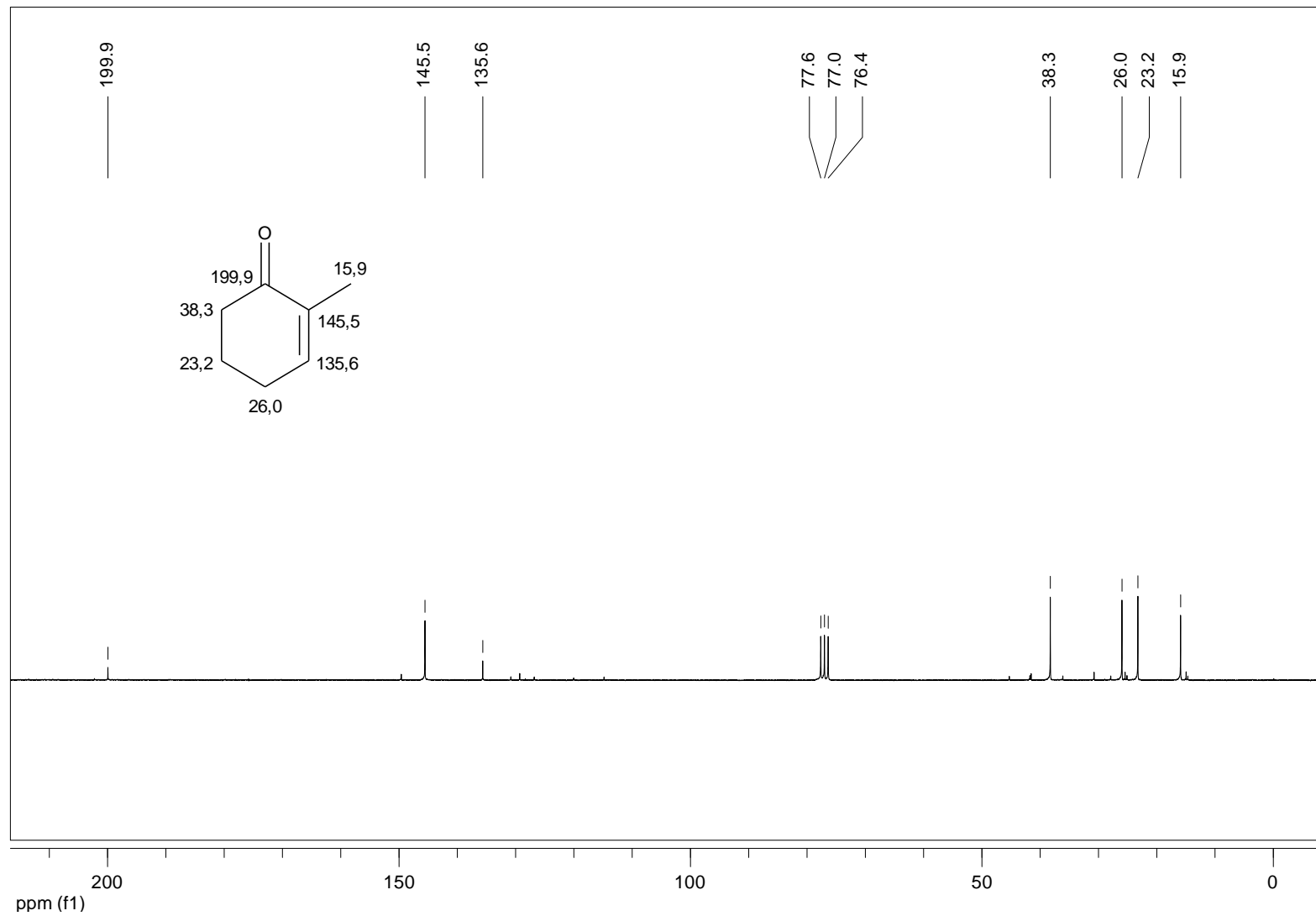
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5,5-dimetóxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-benzo[*b*]oxocina (**32I**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



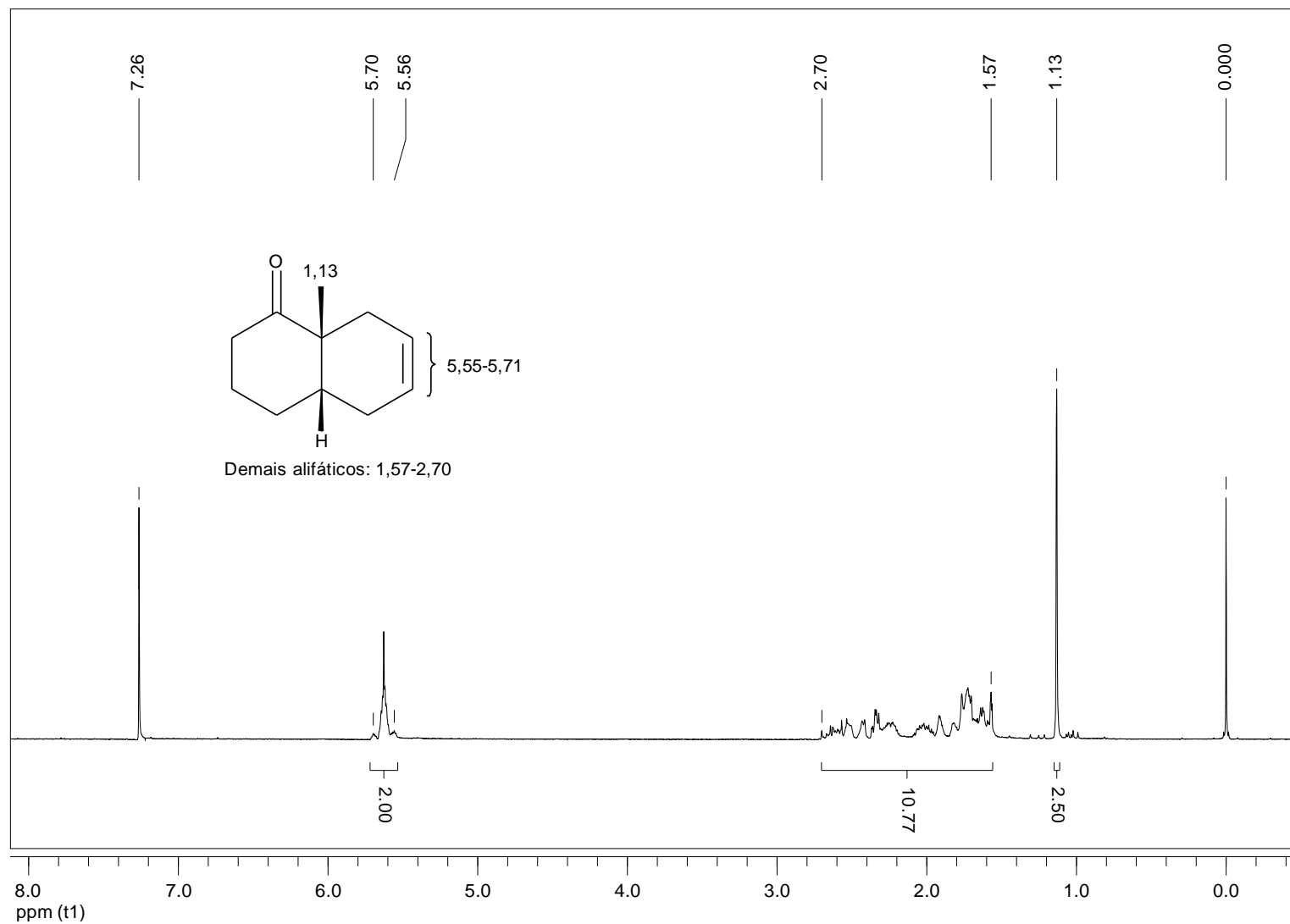
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-metil-ciclo-hex-2-enona (**49**) (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2-metil-ciclo-hex-2-enona (**49**) (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

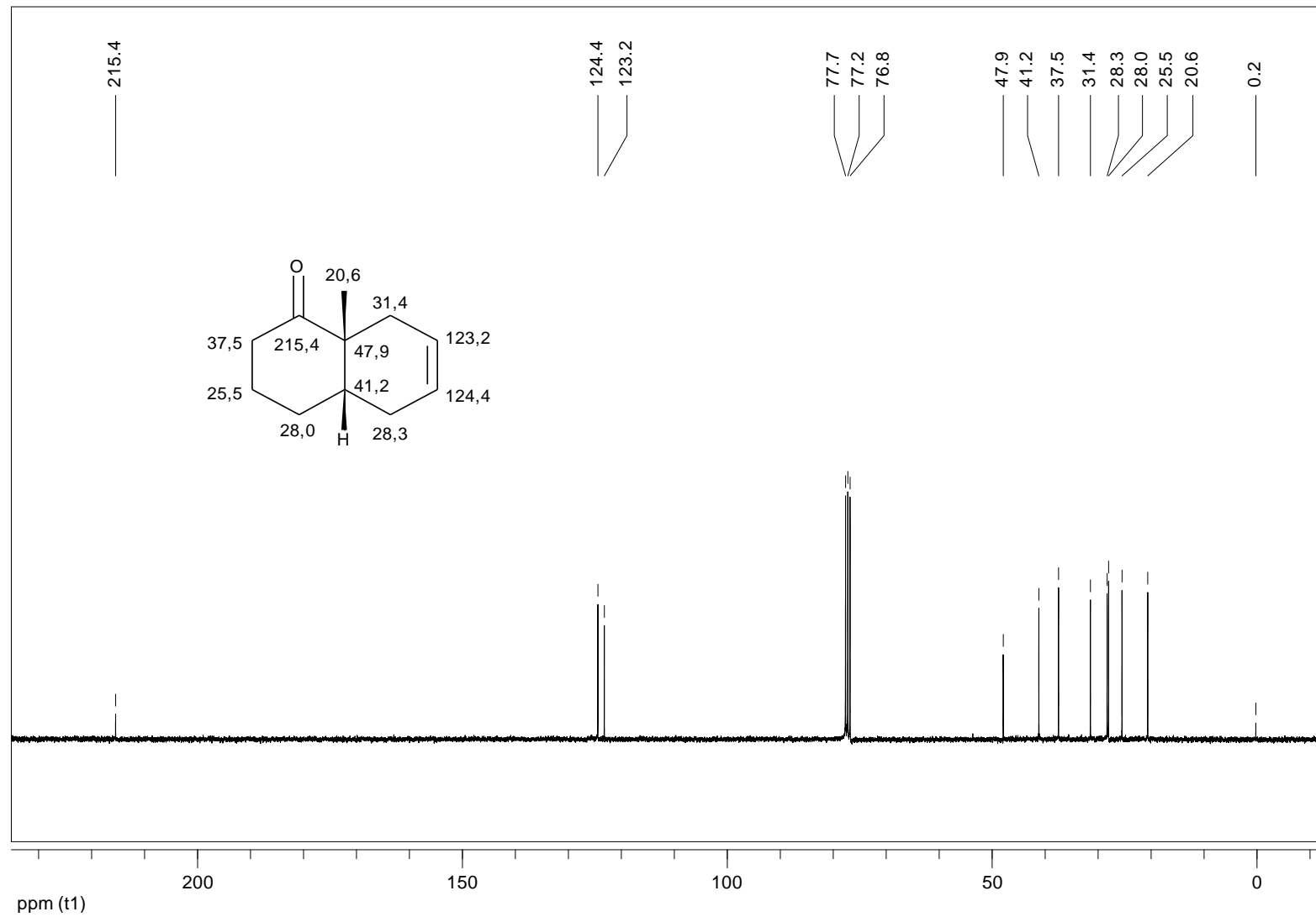


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (4a,8a)-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2H)-ona (**50e**) (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

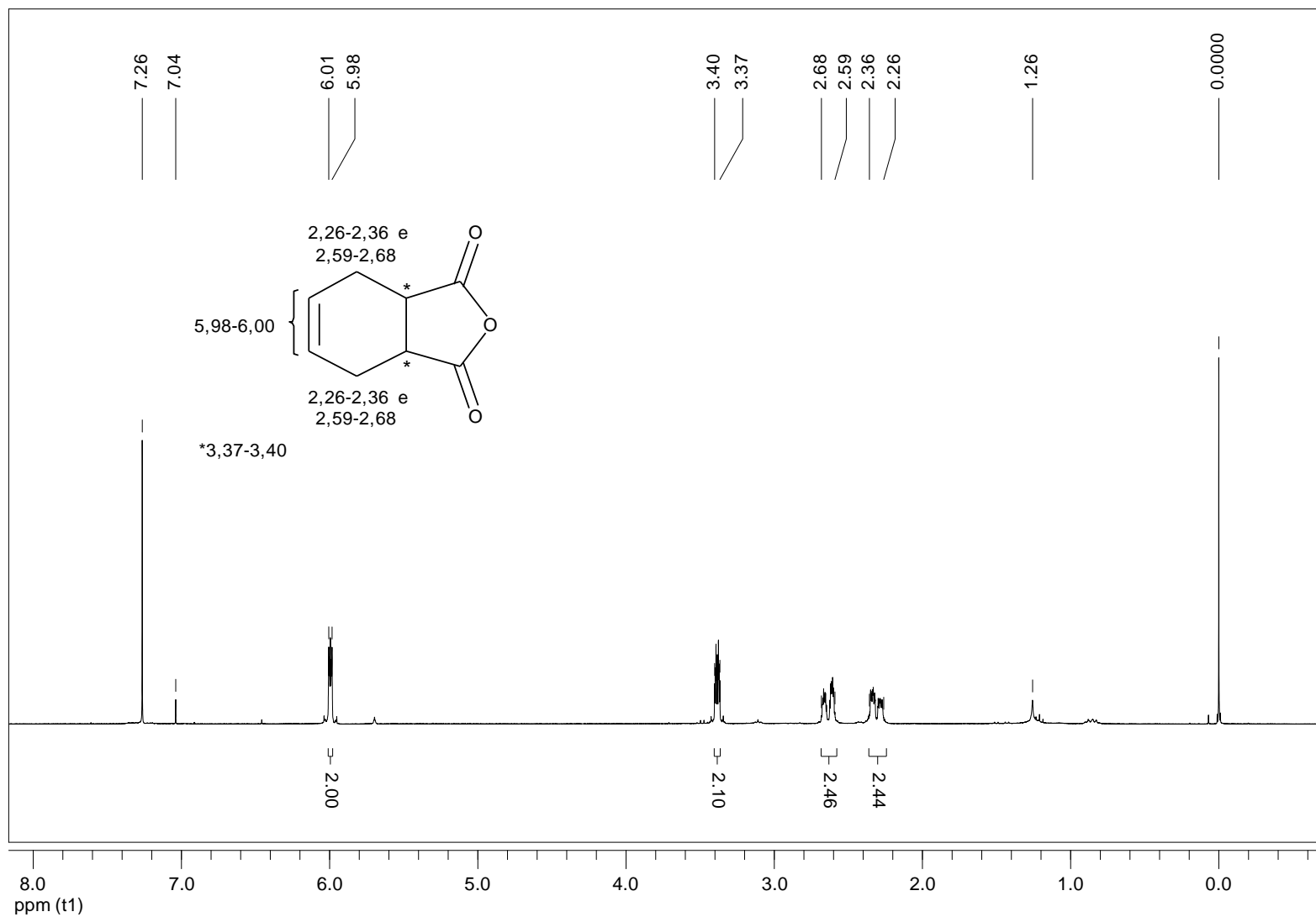




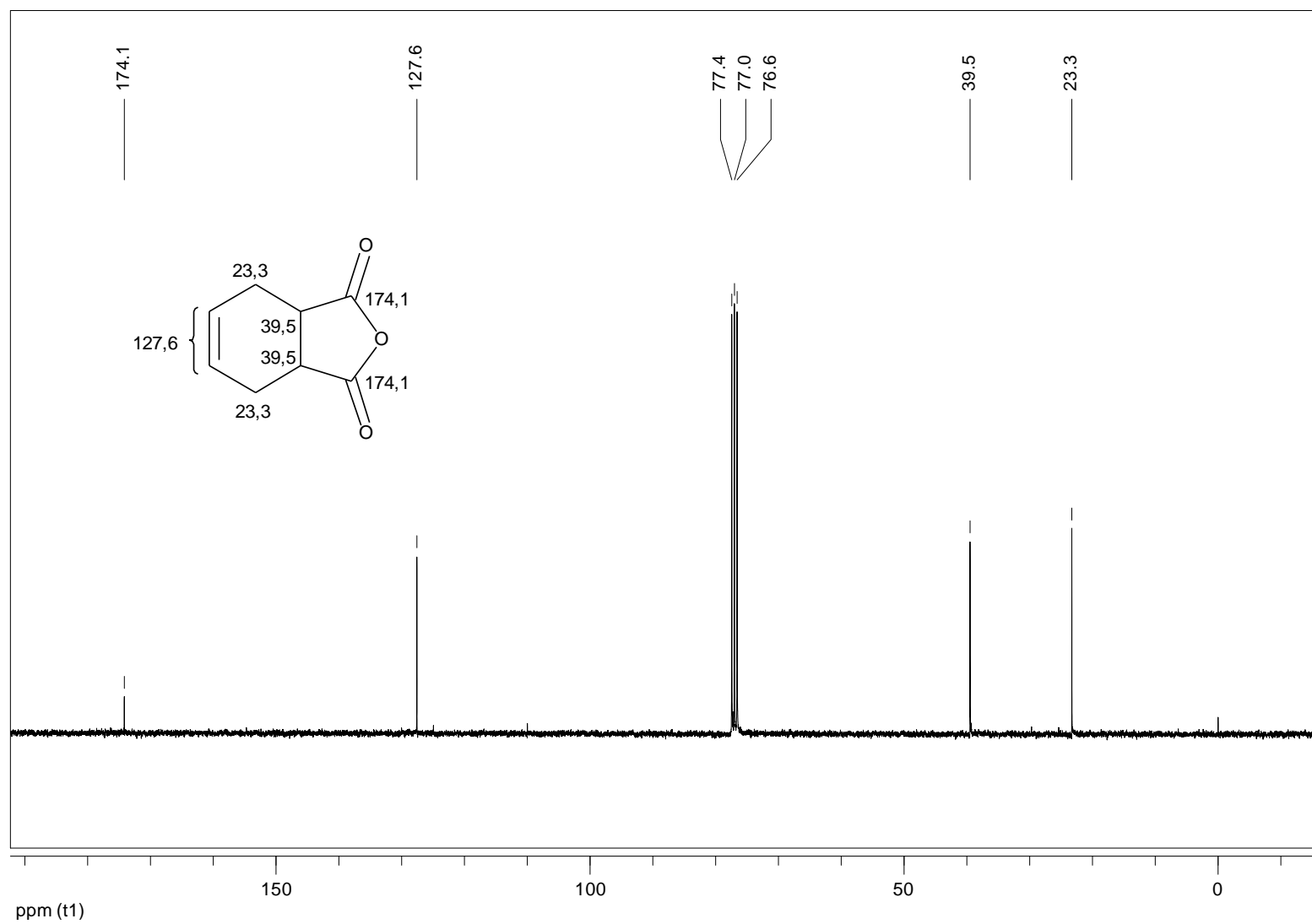
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (4a,8a)-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2H)-ona (**50e**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



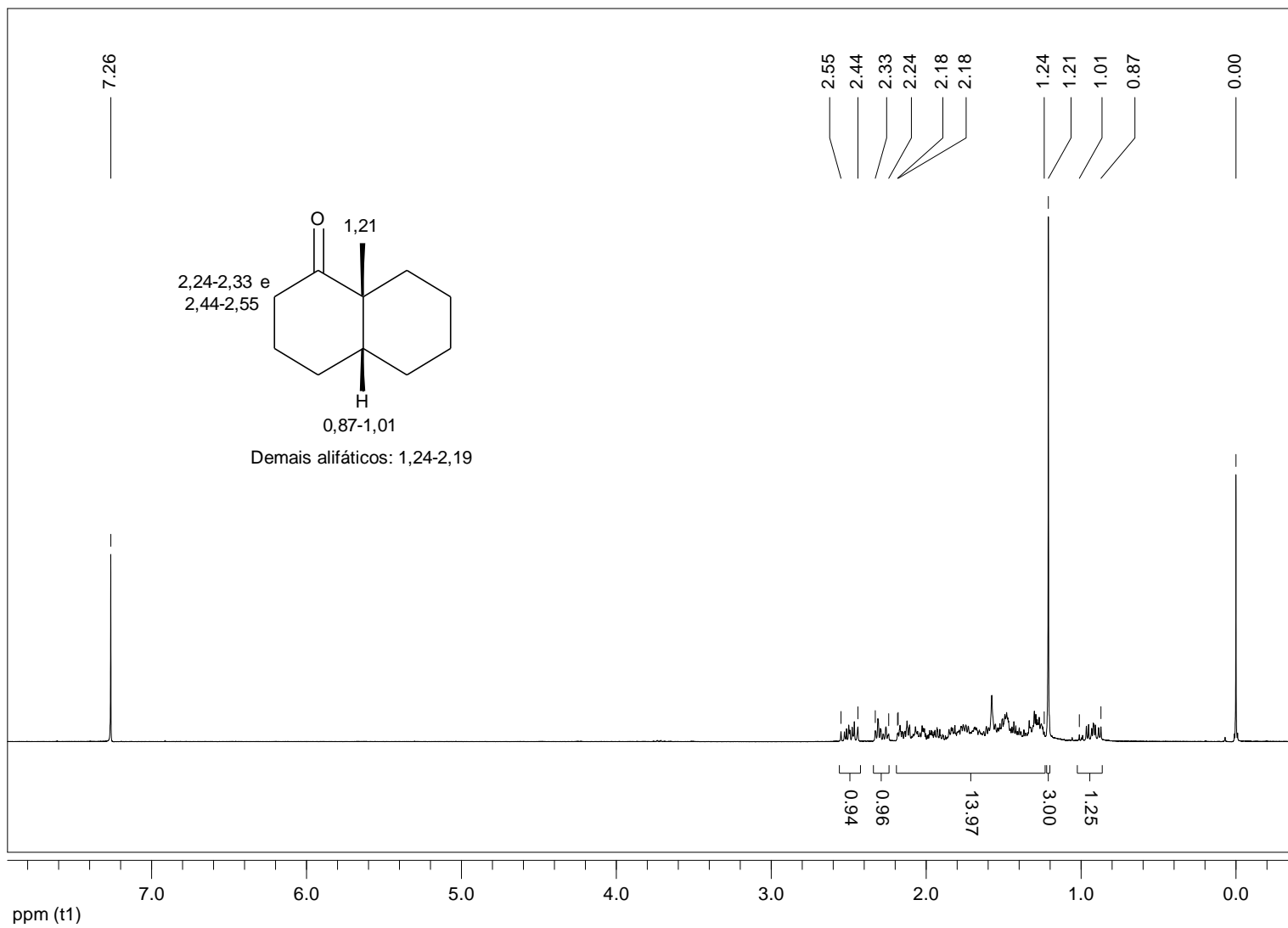
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3a,4,7,7a-tetra-hidro-isobenzofuran-1,3-diona (**54**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



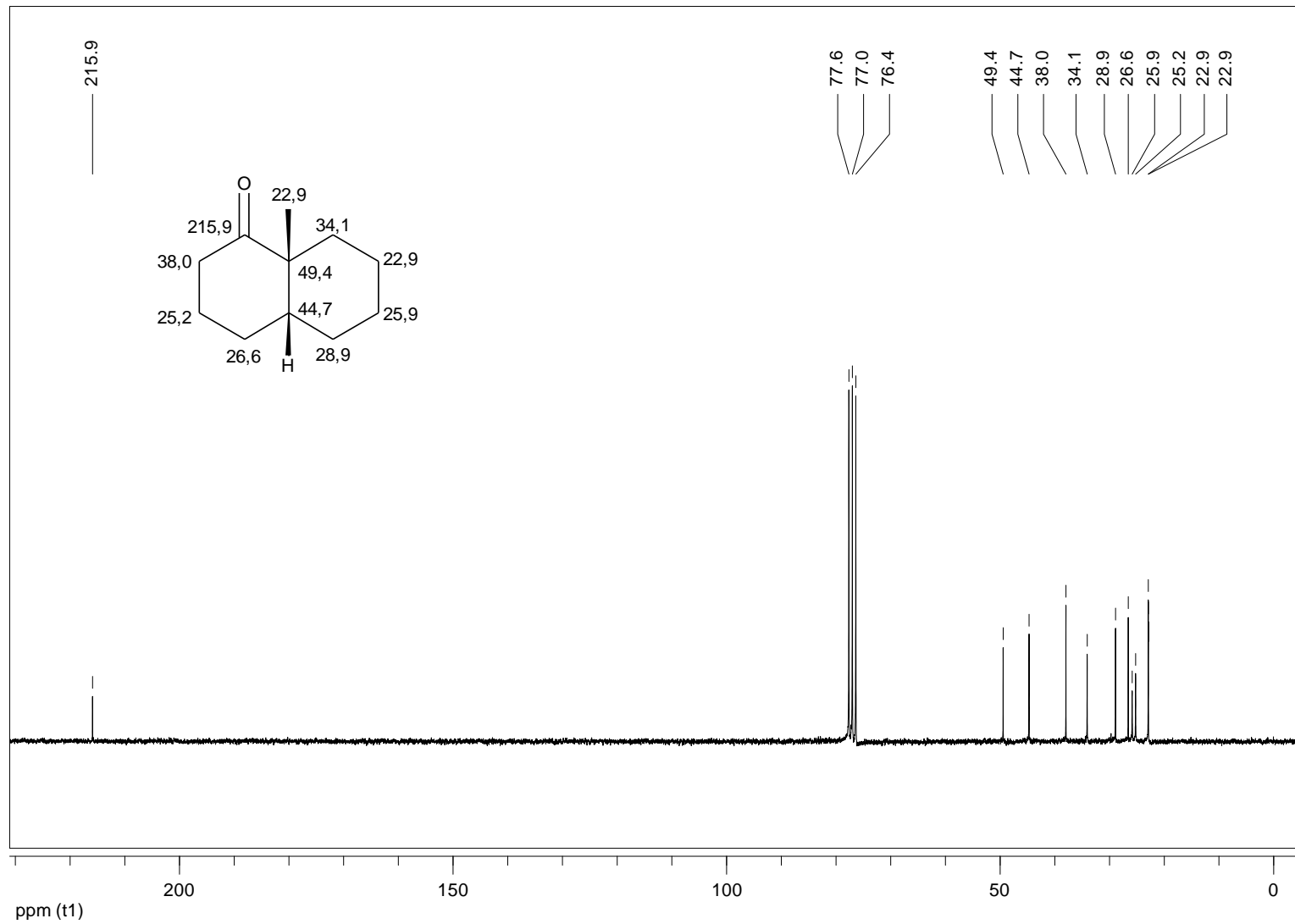
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3a,4,7,7a-tetra-hidro-isobenzofuran-1,3-diona (**54**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



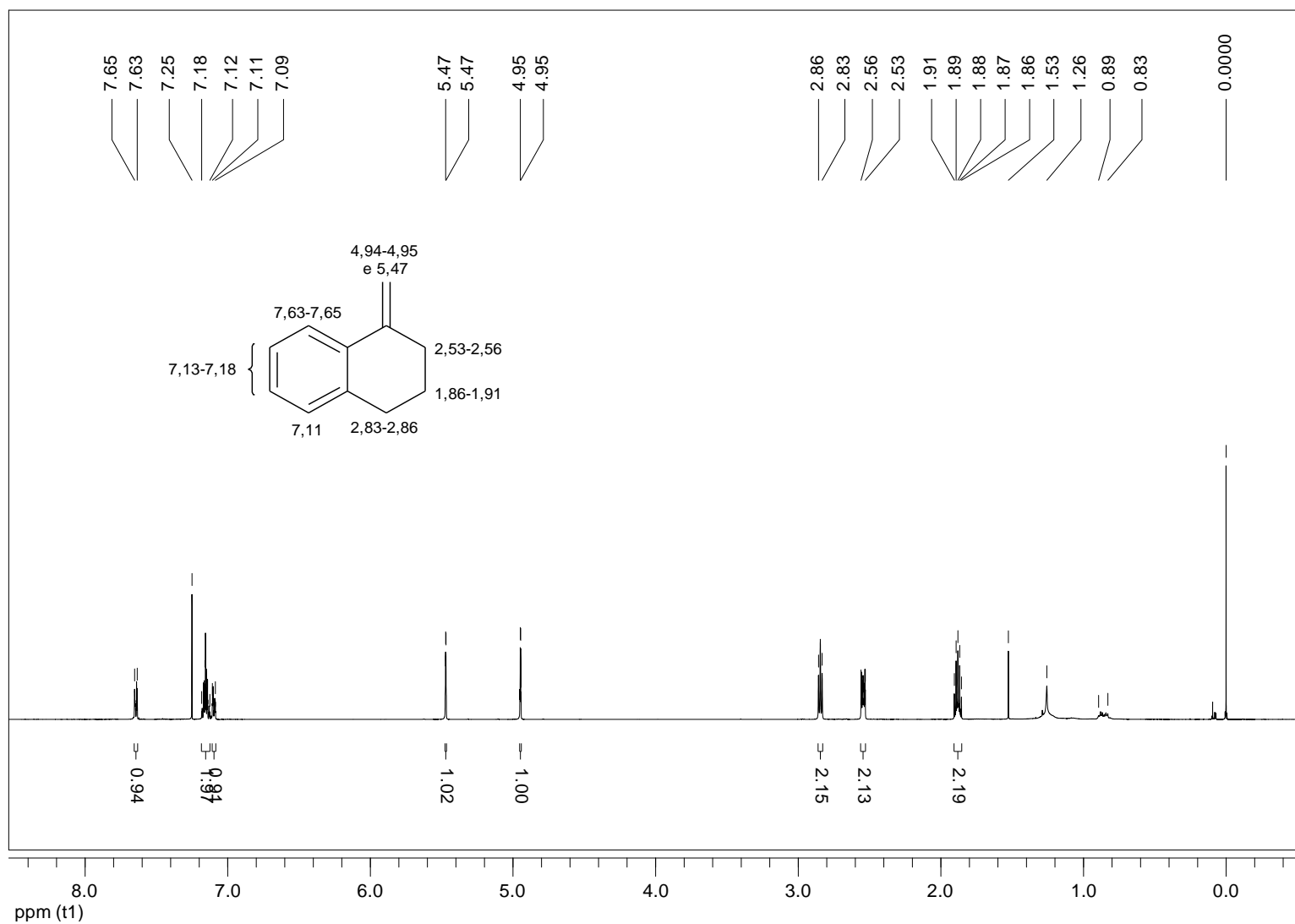
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (4a,8a)-octa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2H)-ona (**51e**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



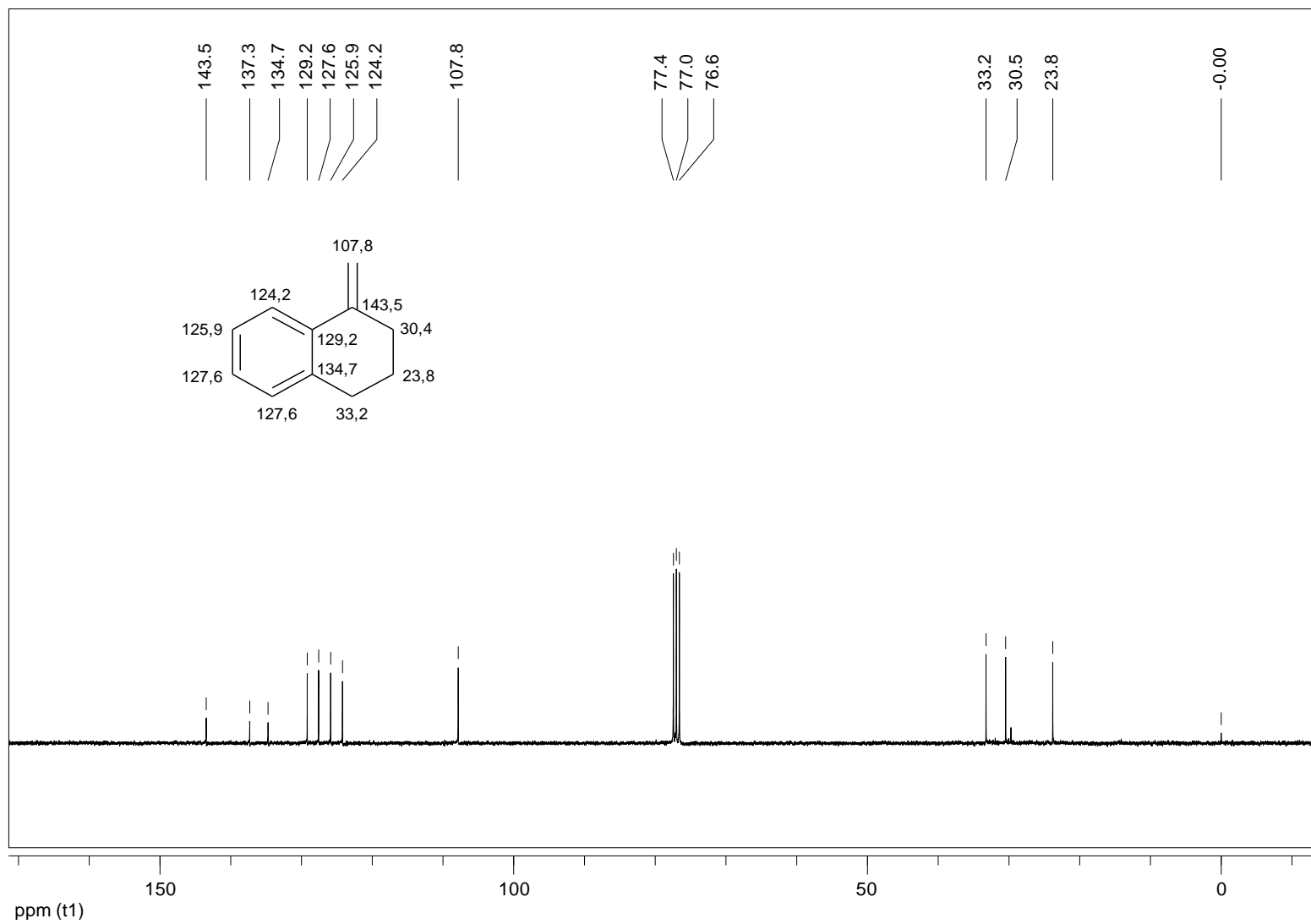
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (4a,8a)-octa-hidro-8a-metil-naftalen-1(2H)-ona (**51e**) (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



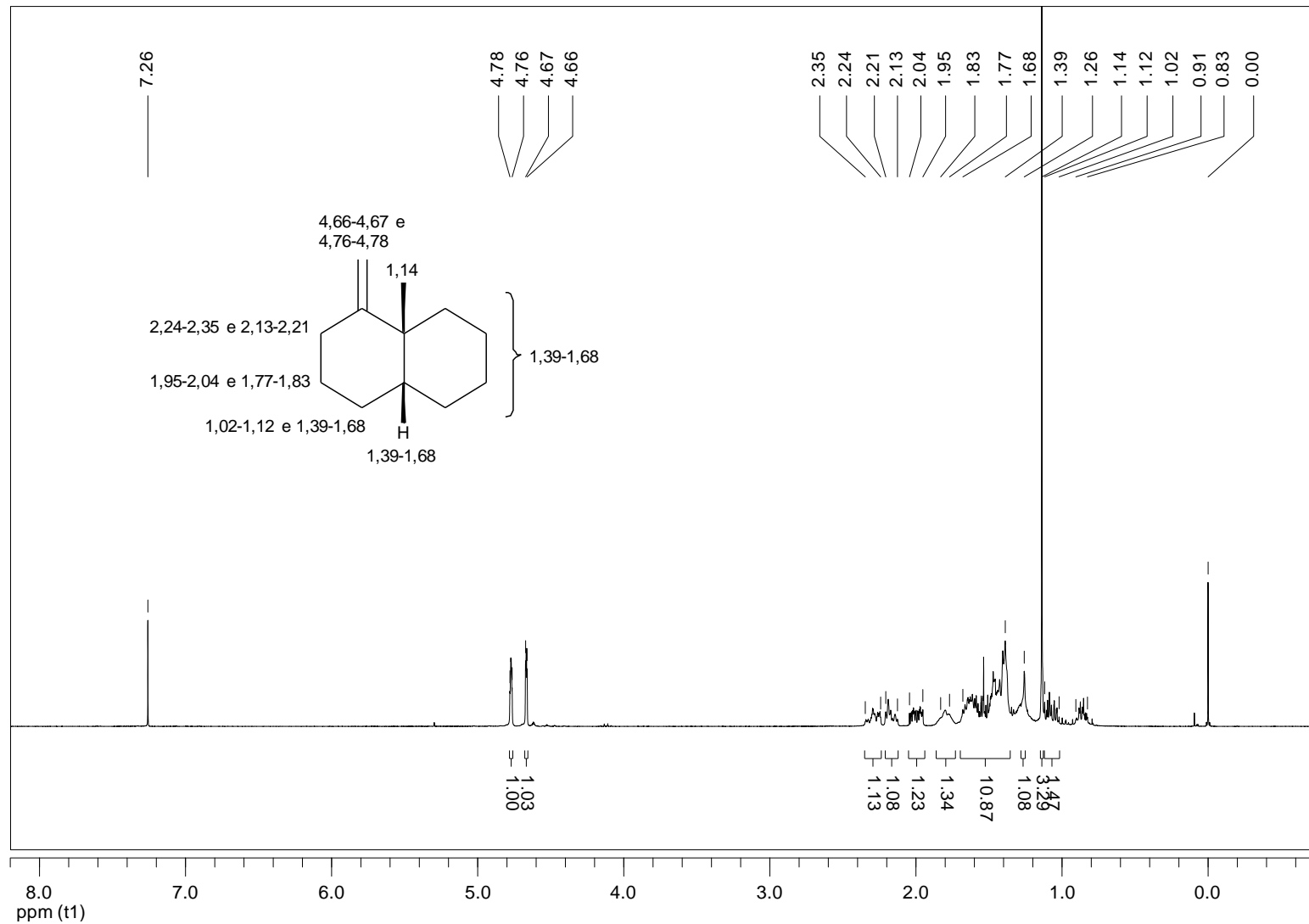
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,2,3,4-tetra-hidro-1-metilenonaftaleno (**56**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,2,3,4-tetra-hidro-1-metilenonaftaleno (**56**) (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

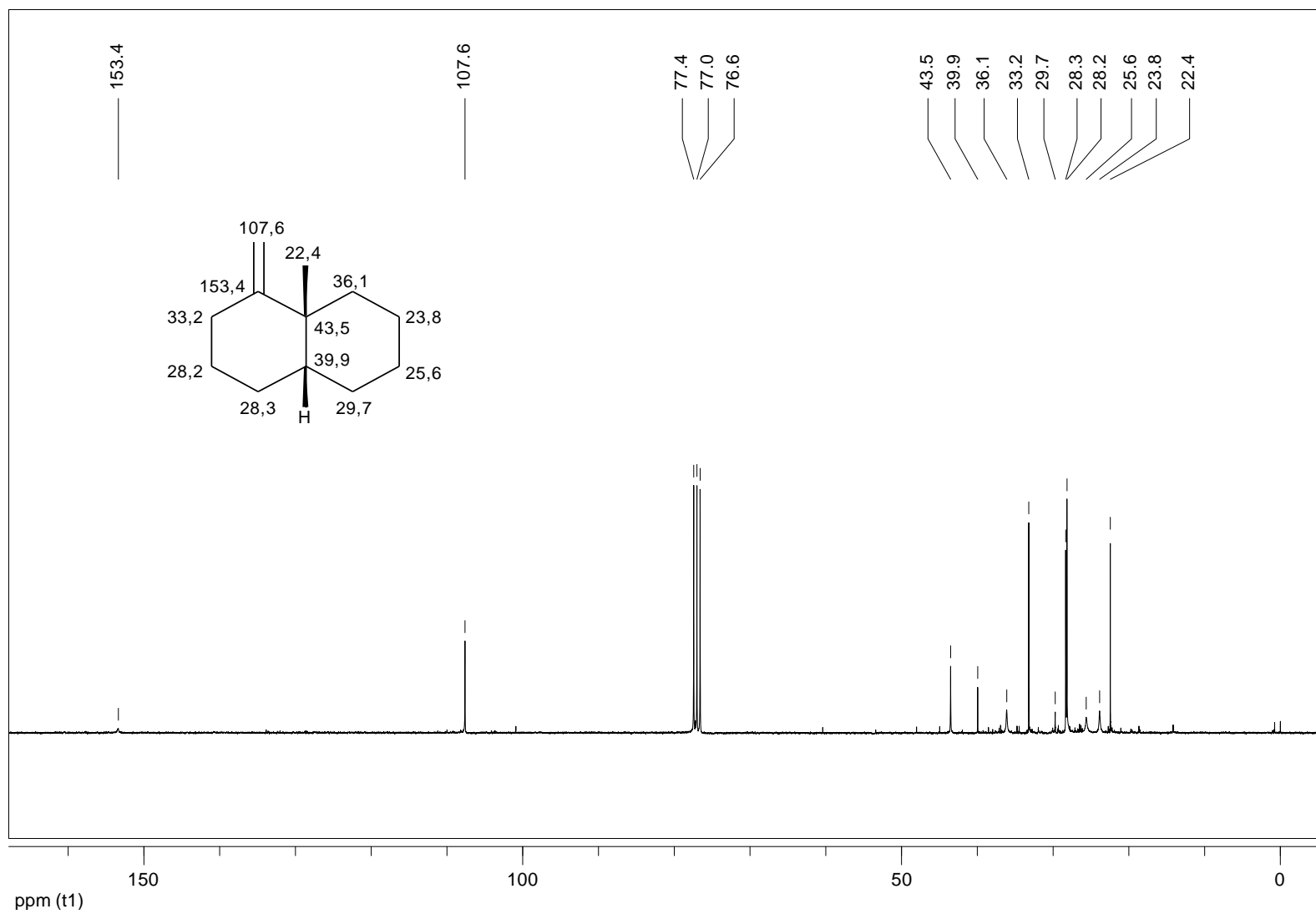


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (4a,8a)-deca-hidro-8a-metil-1-metil-naftaleno (**52e**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

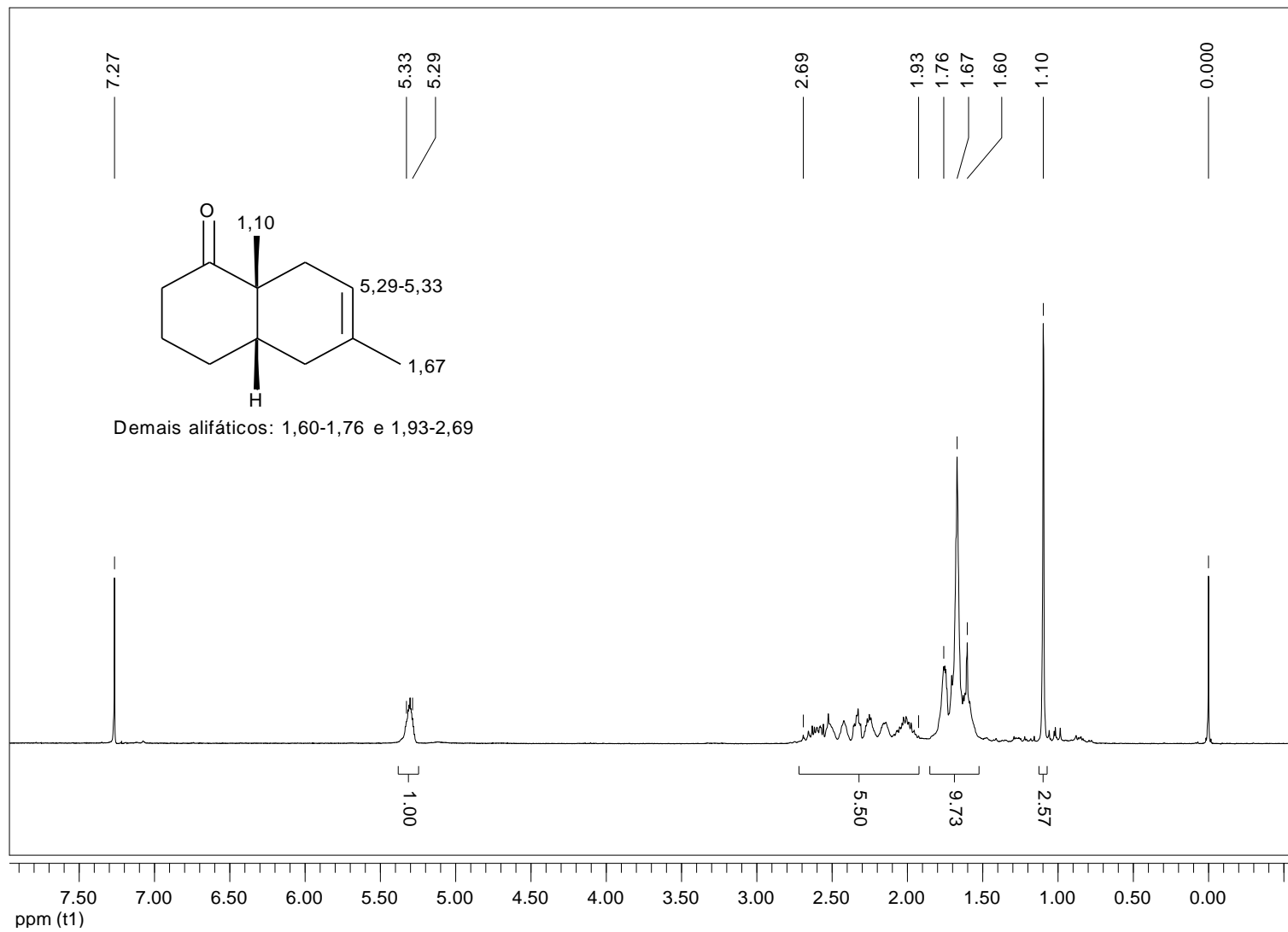




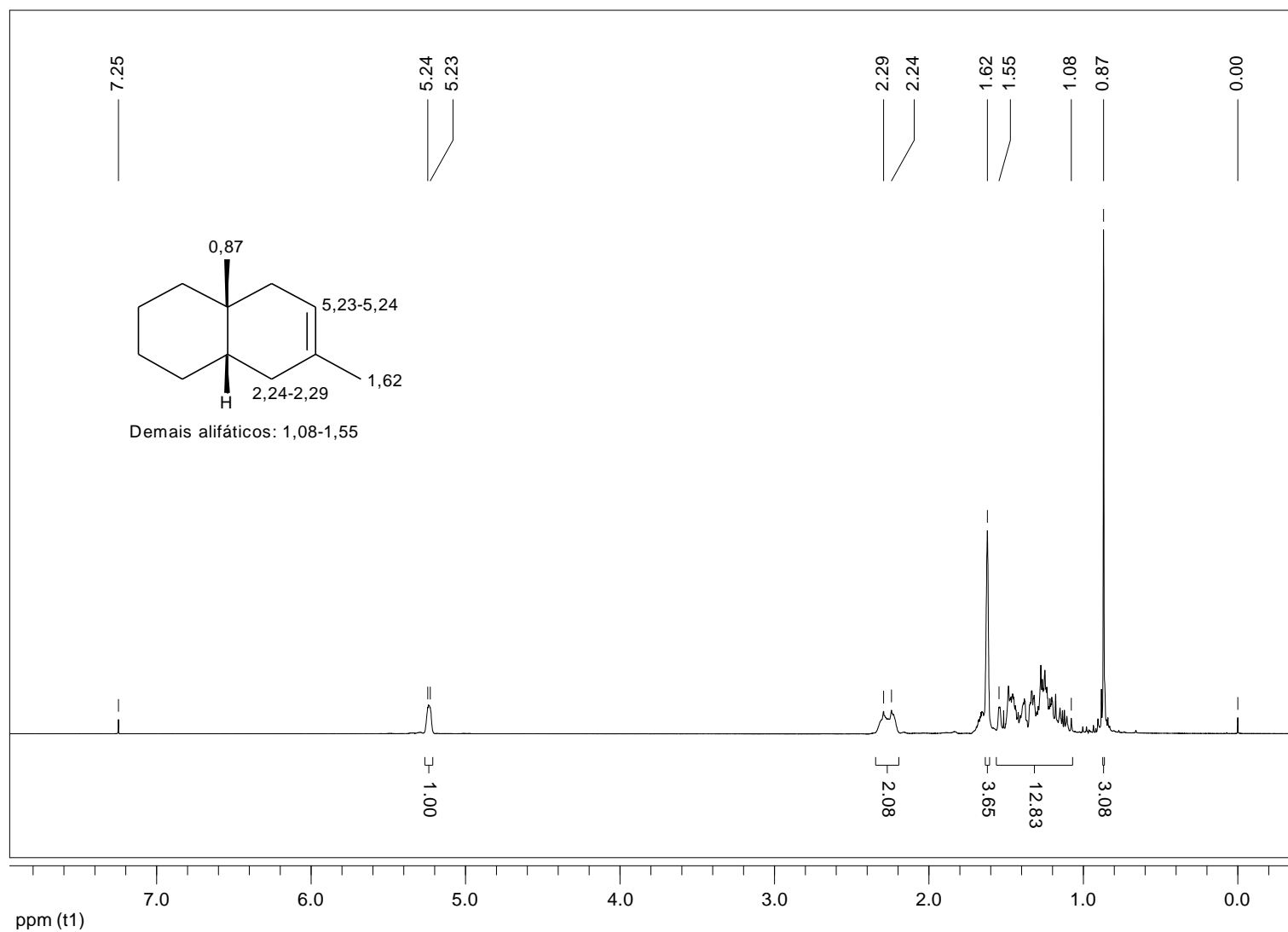
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (4a,8a)-deca-hidro-8a-metil-1-metil-naftaleno (**52e**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



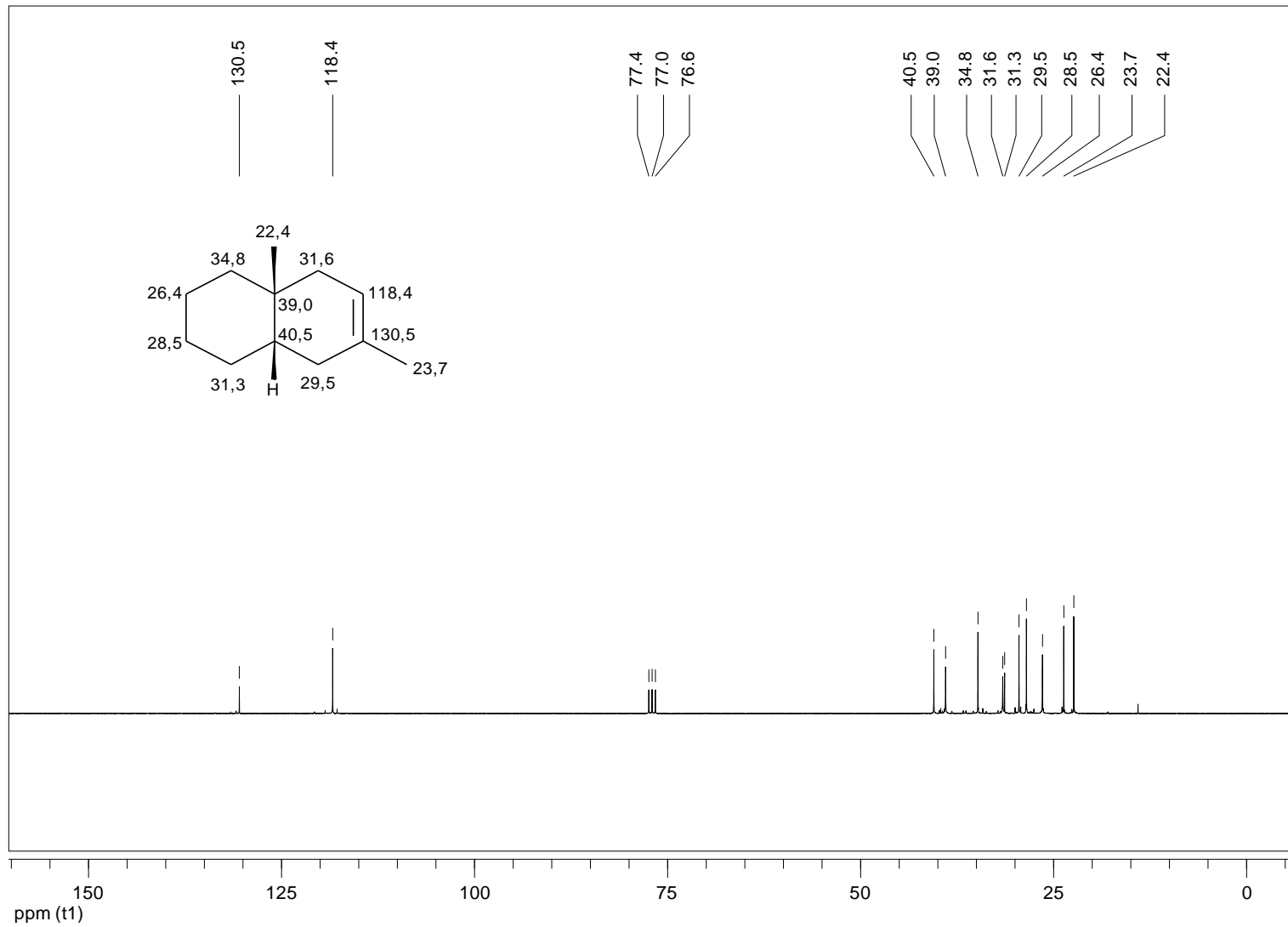
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (4a,8a)-6,8a-dimetil-3,4,4a,5,8,8a-hexa-hidro-naftalen-1(2H)-ona (**50f**) (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (4a,8a)-4a,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-naftaleno (**53f**) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (4a,8a)-4a,7-dimetil-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octa-hidro-naftaleno (**53f**) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



## ***5. Referências***

---



- (1) Thanh Vinh, N.; Hartmann, J. M.; Enders, D. *Synthesis* **2013**, *45*, 845.
- (2) Bauer, R. A.; Wenderski, T. A.; Tan, D. S. *Nat. Chem. Bio.* **2013**, *9*, 21.
- (3) <http://ncim.nci.nih.gov/ncimbrowser/>; NCIMetathesaurus 2013.
- (4) Fouche, G.; Cragg, G. M.; Pillay, P.; Kolesnikova, N.; Maharaj, V. J.; Senabe, J. J. *Ethnopharm.* **2008**, *119*, 455.
- (5) Tanpure, R. P.; George, C. S.; Strecker, T. E.; Devkota, L.; Tidmore, J. K.; Lin, C.-M.; Herdman, C. A.; MacDonough, M. T.; Sriram, M.; Chaplin, D. J.; Trawick, M. L.; Pinney, K. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 8019.
- (6) Graening, T.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230.
- (7) Chen, Z.; Maderna, A.; Sukuru, S. C. K.; Wagenaar, M.; O'Donnell, C. J.; Lam, M.-H.; Musto, S.; Loganzo, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6688.
- (8) Aoki, S.; Watanabe, Y.; Sanagawa, M.; Setiawan, A.; Kotoku, N.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3148.
- (9) Aoki, S.; Watanabe, Y.; Tanabe, D.; Setiawan, A.; Arai, M.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4485.
- (10) Nicolaou, K. C.; Peng, X.-S.; Sun, Y.-P.; Polet, D.; Zou, B.; Lim, C. S.; Chen, D. Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10587.
- (11) Mousseau, G.; Clementz, M. A.; Bakeman, W. N.; Nagarsheth, N.; Cameron, M.; Shi, J.; Baran, P.; Fromentin, R.; Chomont, N.; Valente, S. T. *Cell Host Microbe* **2012**, *12*, 97.
- (12) Kassab, A. E.; Gedawy, E. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 224.
- (13) Udugamasooriya, D. G.; Spaller, M. R. *Biopolymers* **2008**, *89*, 653.
- (14) Benfield, A. P.; Teresk, M. G.; Plake, H. R.; DeLorbe, J. E.; Millspaugh, L. E.; Martin, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6830.
- (15) Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615.
- (16) Njardarson, J. <http://www.cbc.arizona.edu/njardarson/group/>, 2013.
- (17) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Ed.* **2010**, *87*, 1348.
- (18) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 189.
- (19) Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603.
- (20) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
- (21) Kantorowski, E. J.; Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4317.
- (22) Tsuchida, H.; Tamura, M.; Hasegawa, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2467.
- (23) Hasegawa, E.; Tateyama, M.; Nagumo, R.; Tayama, E.; Iwamoto, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1397.
- (24) Hasegawa, E.; Tsuchida, H.; Tamura, M. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1688.
- (25) Hasegawa, E.; Ogawa, Y.; Kakinuma, K.; Tsuchida, H.; Tosaka, E.; Takizawa, S.; Muraoka, H.; Saikawa, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7724.
- (26) Hasegawa, E.; Kakinuma, K.; Yanaki, T.; Komata, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10876.
- (27) Tsuchida, H.; Hasegawa, E. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3447.
- (28) Ávila-Zárraga, J.; Vázquez-Sánchez, A.; Maldonado, L. Á. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1331.
- (29) Trost, B. M.; Xie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6044.
- (30) Kim, S. G.; Uh, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3865.
- (31) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. D. *Synthesis* **1999**, 2001.
- (32) Kim, S.; Uh, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4325.
- (33) Silva, L. F., Jr.; Olofsson, B. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1722.
- (34) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052.
- (35) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
- (36) Zhdankin, V. V. *Arkivoc* **2009**, 1.
- (37) Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185.
- (38) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656.
- (39) Silva, L. F., Jr. *Molecules* **2006**, *11*, 421.

- (40) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1997.
- (41) Moriarty, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893.
- (42) Wirth, T. *Hypervalent iodine chemistry - Modern developments in organic synthesis*; 1 ed.; Springer, 2003; Vol. 224.
- (43) Justik, M. W.; Koser, G. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6159.
- (44) Justik, M. W.; Koser, G. F. *Molecules* **2005**, *10*, 217.
- (45) McKillop, A.; Swann, B. P.; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4919.
- (46) Elhossini, M. S.; McCullough, K. J.; McKay, R.; Proctor, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3783.
- (47) Chavan, S. P.; Khatod, H. S. *Tetrahedron-Asymmetry* **2012**, *23*, 1410.
- (48) Chavan, S. P.; Dhondge, V. D.; Patil, S. S.; Rao, Y. T. S.; Govande, C. A. *Tetrahedron-Asymmetry* **1997**, *8*, 2517.
- (49) Purohit, V. C.; Allwein, S. P.; Bakale, R. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1650.
- (50) Ahmad, A.; Scarassati, P.; Jalalian, N.; Olofsson, B.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5818.
- (51) Silva, L. F., Jr.; Vasconcelos, R. S.; Nogueira, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1017.
- (52) D'Souza, A. M.; Paknikar, S. K.; Dev, V.; Beauchamp, P. S.; Kamat, S. P. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 700.
- (53) Rocha, D. F. O.; Hamilton, K.; Goncalves, C. C. S.; Machado, G.; Marsaioli, A. J. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 658.
- (54) Vasconcelos, R. S. Tese de Doutorado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 2010.
- (55) Xia, M.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1315.
- (56) Silva, L. F., Jr.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1160.
- (57) Pagliero, R. J.; Pierini, A. B.; Brun, R.; Mazzieri, M. R. *Lett. Drug Des. Discov.* **2010**, *7*, 461.
- (58) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Teimouri, F.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5165.
- (59) Barrett, I.; Meegan, M. J.; Hughes, R. B.; Carr, M.; Knox, A. J. S.; Artemenko, N.; Golfis, G.; Zisterer, D. M.; Lloyd, D. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9554.
- (60) Smith, H.; Hughes, G. A. 1968; Vol. GB1108664.
- (61) Seyferth, D. *Org. Synth. Coll.* **1963**, *4*, 258.
- (62) Karimi, B.; Golshani, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7228.
- (63) [http://nikkajweb.jst.go.jp/nikkaji\\_web/pages/syosai.jsp](http://nikkajweb.jst.go.jp/nikkaji_web/pages/syosai.jsp) 13/12/2013
- (64) Phan, D. H. T.; Kou, K. G. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16354.
- (65) Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1399.
- (66) Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4321.
- (67) Zbiral, E.; Nestler, G. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2945.
- (68) Arimoto, M.; Yamaguchi, H.; Fujita, E.; Ochiai, M.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6289.
- (69) Moriarty, R. M.; Khosrowshahi, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2809.
- (70) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Ravikumar, V. T.; Vaid, B. K.; Hopkins, T. E. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1603.
- (71) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Hopkins, T. E.; Vaid, B. K.; Tuncay, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3019.
- (72) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684.
- (73) Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797.
- (74) Kita, Y.; Egi, M.; Okajima, A.; Ohtsubo, M.; Takada, T.; Tohma, H. *Chem. Commun.* **1996**, 1491.



- (75) Kita, Y.; Egi, M.; Ohtsubo, M.; Saiki, T.; Okajima, A.; Takada, T.; Tohma, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 241.
- (76) Banks, D. F. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 243.
- (77) Harayama, Y.; Yoshida, M.; Kamimura, D.; Kita, Y. *Chem. Comm.* **2005**, 1764.
- (78) So, M.; Kotake, T.; Matsuura, K.; Inui, M.; Kamimura, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4017.
- (79) Kouznetsov, V.; Palma, A.; Ewert, C. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 519.
- (80) Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Diamond, C. J.; Grous, P. P.; Ho, C. Y.; Miranda, M.; Rodgers, J. D.; Sherrill, R. G.; Declercq, E.; Pauwels, R.; Andries, K.; Moens, L. J.; Janssen, M. A. C.; Janssen, P. A. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3187.
- (81) Grunewald, G. L.; Dahanukar, V. H.; Criscione, K. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1957.
- (82) Maelicke, A.; Albuquerque, E. X. *Drug Discov. Today* **1996**, *1*, 53.
- (83) Lee, J.; Szabo, T.; Gonzalez, A. F.; Welter, J. D.; Blumberg, P. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1713.
- (84) Johnson, P. D.; Aristoff, P. A.; Zurenko, G. E.; Schaadt, R. D.; Yagi, B. H.; Ford, C. W.; Hamel, J. C.; Stapert, D.; Moerman, J. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4197.
- (85) Faghieh, R.; Dwight, W.; Pan, J. B.; Fox, G. B.; Krueger, K. M.; Esbenschade, T. A.; McVey, J. M.; Marsh, K.; Bennani, Y. L.; Hancock, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1325.
- (86) Ramachary, D. B.; Narayana, V. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3514.
- (87) Dumoulin, D.; Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P. *Arkivoc* **2010**, 195.
- (88) Bradshaw, B.; Evans, P.; Fletcher, J.; Lee, A. T. L.; Mwashimba, P. G.; Oehlich, D.; Thomas, E. J.; Davies, R. H.; Allen, B. C. P.; Broadley, K. J.; Hamrouni, A.; Escargueil, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2138.
- (89) Evans, P.; Lee, A. T. L.; Thomas, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2158.
- (90) Toda, N.; Tago, K.; Marumoto, S.; Takami, K.; Ori, M.; Yamada, N.; Koyama, K.; Naruto, S.; Abe, K.; Yamazaki, R.; Hara, T.; Aoyagi, A.; Abe, Y.; Kaneko, T.; Kogen, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4389.
- (91) Qadir, M.; Cobb, J.; Sheldrake, P. W.; Whittall, N.; White, A. J. P.; Hii, K. K.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1545.
- (92) Boeglin, D.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 487.
- (93) Seto, M.; Aikawa, K.; Miyamoto, N.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Takashima, K.; Kuze, Y.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2037.
- (94) Abonia, R.; Cuervo, P.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Noguerras, M.; Cobo, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4684.
- (95) Iqbal, N.; Fiksdahl, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7885.
- (96) Ito, H.; Harada, T.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 951.
- (97) Davies, H. M. L.; Hedley, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1109.
- (98) Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6927.
- (99) Lozama, A.; Cunningham, C. W.; Caspers, M. J.; Douglas, J. T.; Dersch, C. M.; Rothman, R. B.; Prisinzano, T. E. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 718.
- (100) Shoji, T.; Higashi, J.; Ito, S.; Okujima, T.; Yasunami, M.; Morita, N. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5116.
- (101) Butin, A. V.; Smirnov, S. K.; Stroganova, T. A. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 623.
- (102) Kula, J.; Balawejder, M.; Bonikowski, R.; Sikora, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 1404.
- (103) Chen, W. B.; Zhao, X. M.; Lu, L.; Cohen, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2087.
- (104) Chowdhury, M. A.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Synlett* **2004**, 1933.
- (105) Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Fogaca, A.; Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Soares, R. R. S.; Utaka, A.; Tebeka, I. R. M.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva, L. F., Jr. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1795.
- (106) Ahmad, A.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2012**, *44*, 3671.
- (107) Rodrigues, J. A. R. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 812.

- (108) Lin, L.-G.; Xie, H.; Li, H.-L.; Tong, L.-J.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Liu, Q.-F.; Lin, L.-P.; Geng, M.-Y.; Jiang, H.; Zhao, W.-M.; Ding, J.; Ye, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4419.
- (109) Cid, J.; Alonso, J. M.; Andres, J. I.; Fernandez, J.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, T. F.; Megens, A.; Sipido, V. K.; Trabanco, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2765.
- (110) Sasaki, Y.; Suzuki, M.; Matsumoto, T.; Hosokawa, T.; Kobayashi, T.; Kamata, K.; Nagumo, S. *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, *33*, 1555.
- (111) Murata, M.; Yasumoto, T. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 293.
- (112) Fu, L.-c.; Huang, X.-a.; Lai, Z.-y.; Hu, Y.-j.; Liu, H.-j.; Cai, X.-l. *Molecules* **2008**, *13*, 1923.
- (113) Shishido, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 781.
- (114) Green, J. C.; Jimenez-Alonso, S.; Brown, E. R.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5500.
- (115) Quartieri, F.; Mesiano, L. E.; Borghi, D.; Desperati, V.; Gennari, C.; Papeo, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6794.
- (116) Martin, M. J.; Berrue, F.; Amade, P.; Fernandez, R.; Francesch, A.; Reyes, F.; Cuevas, C. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1554.
- (117) Majumdar, K. C.; Ray, K.; Debnath, P.; Maji, P. K.; Kundu, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5597.
- (118) Wittstein, K.; Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9076.
- (119) Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5932.
- (120) Sabui, S.; Ghosh, S.; Sarkar, D.; Venkateswaran, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4683.
- (121) Bonderoff, S. A.; West, F. G.; Tremblay, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4600.
- (122) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*; 2nd ed.; Wiley-VHC, 2003.
- (123) Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15761.
- (124) Singh, M. P.; Janso, J. E.; Luckman, S. W.; Brady, S. F.; Clardy, J.; Greenstein, M.; Maiese, W. M. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 256.
- (125) Brady, S. F.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2116.
- (126) Kim, S. K.; Pak, C. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6829.
- (127) Knueppel, S.; Rogachev, V. O.; Metz, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6145.
- (128) Endo, M.; Nakagawa, M.; Hamamoto, Y.; Nakanishi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 322.
- (129) Johne, R.; Buck, C. B.; Allander, T.; Atwood, W. J.; Garcea, R. L.; Imperiale, M. J.; Major, E. O.; Ramqvist, T.; Norkin, L. C. *Arch. Virol.* **2011**, *156*, 1627.
- (130) Mendes, S. A. C.; Mansoor, T. A.; Rodrigues, A.; Armas, J. B.; Ferreira, M.-J. U. *Phytochemistry* **2013**, *95*, 308.
- (131) Anagnostaki, E. E.; Zografos, A. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 152.
- (132) Xie, Z.-Y.; Lin, T.-T.; Yao, M.-C.; Wan, J.-Z.; Yin, S. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1182.
- (133) Chen, H.-Q.; Wei, J.-H.; Yang, J.-S.; Zhang, Z.; Yang, Y.; Gao, Z.-H.; Sui, C.; Gong, B. *Chem. Biodiversity* **2012**, *9*, 236.
- (134) Bennett, N. B.; Stoltz, B. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17745.
- (135) Ahmed, A. A.; Bishr, M. M.; El-Shanawany, M. A.; Attia, E. Z.; Ross, S. A.; Pare, P. W. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1680.
- (136) Ghisalberti, E. L. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 597.
- (137) Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2001**, 671.
- (138) Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Constantino, M. G. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 937.
- (139) Srikrishna, A.; Anebousevly, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2769.
- (140) Cool, L. G.; Vermillion, K. E.; Takeoka, G. R.; Wong, R. Y. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1545.
- (141) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1716.
- (142) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 548.
- (143) Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2006**, 2748.
- (144) Ferraz, H. M. C.; Carneiro, V. M. T.; Vieira, T. O.; Silva, L. F., Jr. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 781.

- (145) Carneiro, V. M. T.; Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Ishikawa, E. E.; Silva, L. F., Jr. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2877.
- (146) Mincione, E.; Bovicelli, P.; Gil, J. B.; Forcellese, M. L. *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, *115*, 37.
- (147) Guisan-Ceinos, M.; Soler-Yanes, R.; Collado-Sanz, D.; Phapale, V. B.; Bunuel, E.; Cardenas, D. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8405.
- (148) Justicia, J.; Rosales, A.; Bunuel, E.; Oller-Lopez, J. L.; Valdivia, N.; Haidour, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cardenas, D. J.; Cuerva, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778.
- (149) George, J. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2394.
- (150) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Cano, M. J.; Haidour, A.; Alvarez-Manzaneda, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4450.
- (151) Elamparuthi, E.; Fellay, C.; Neuburger, M.; Gademann, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4071.
- (152) Taguchi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6510.
- (153) Taguchi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1592.
- (154) Vieira, T. O. Tese de Doutorado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 2005.
- (155) Carneiro, V. M. T. Tese de Doutorado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 2011.
- (156) Nagakura, I.; Ogata, H.; Ueno, M.; Kitahara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2995.
- (157) Tan, A.; Koc, B.; Sahin, E.; Kishali, N. H.; Kara, Y. *Synthesis* **2011**, 1079.
- (158) Lin, C. T.; Chou, T. C. *Synthesis* **1988**, 628.
- (159) Coleman, R. S.; Alegria, H. A. T. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, DOI: 10.1002/047084289X.rb335 **2001**.
- (160) McIntosh, J. M. T. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, DOI: 10.1002/047084289X.rs130 **2001**.
- (161) Frater, D.; Helmlinger, D.; Kraft, P. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 678.
- (162) Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2386.
- (163) Hartley, R. C.; Li, J.; Main, C. A.; McKiernan, G. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4825.
- (164) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.
- (165) Uosis-Martin, M.; Mahon, M. F.; Yevglevskis, M.; Lewis, S. E. *Synlett* **2011**, 2211.
- (166) Minlon, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2487.
- (167) Ueki, Y.; Itoh, M.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5719.
- (168) Magnus, P.; Roy, G. *Organometallics* **1982**, *1*, 553.
- (169) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; 5th ed.; Butterworth-Heinemann, 2003.
- (170) Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Choi, H.; Gottipamula, S.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5167.
- (171) Brauholtz, J. T.; Mann, F. G. *J. Chem. Soc.* **1957**, 4166.
- (172) Burns, T. P.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4141.
- (173) Rousseaux, S.; Davi, M.; Sofack-Kreutzer, J.; Pierre, C.; Kefalidis, C. E.; Clot, E.; Fagnou, K.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10706.
- (174) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3416.
- (175) Fontaine, G. *Ann. Chim. Sci. Mat.* **1968**, *14*, 179.
- (176) Hua, D. H.; Chen, Y.; Sin, H. S.; Maroto, M. J.; Robinson, P. D.; Newell, S. W.; Perchellet, E. M.; Ladesich, J. B.; Freeman, J. A.; Perchellet, J. P.; Chiang, P. K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6888.
- (177) Breton, G. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952.
- (178) Nagakura, I.; Ogata, H.; Ueno, M.; Kitahara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48.



## SÚMULA CURRICULAR

### Siguara Bastos de Lemos e Silva

Data de nascimento: 03 de março de 1987

Local de Nascimento: Manaus, Amazonas - Brasil

#### FORMAÇÃO ACADÊMICA

- 03/2011-atual            Mestrado em Química  
Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQUSP)  
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.  
Projeto: "Reações de expansão de anel promovidas por iodo(III)"  
Bolsista CNPq
- 01/2006-12/2010        Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas  
Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQUSP)
- 07/2007-07/2009        Estágio de Iniciação Científica  
Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQUSP)  
Orientador: Prof. Dr. Breno Pannia Espósito  
Bolsista CNPq
- 06/2003-12/2004        Curso técnico de nível médio profissionalizante em Química  
Escola Técnica Estadual "Getúlio Vargas" (ETEc GV).

#### ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

**SILVA, S. B. L.**; ARNDT, A.; ESPÓSITO, B. P. "Trivalent Mn and Fe Complexes for the Degradation of Remazol Dyes" *Journal of Water Resource and Protection*, **2010**, 02, 209.

#### EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

- 01/2010-01/2011        Oxiteno S/A Indústria e Comércio de Produtos Químicos  
Cargo: Estagiária de Meio Ambiente, Qualidade e Desenvolvimento Sustentável
- 03/2008-05/2008        CPS Color LTDA  
Cargo: Estagiária de Laboratório de Análises de Tintas



- 2009 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ)  
SILVA, S. B. L.; ESPOSITO, B. P. Efeito da concentração de peróxido sobre reações do tipo Fenton aplicadas à degradação de corantes; QI134  
Fortaleza, Ceará
- 2009 Estudantes na Ciência  
Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQUSP)  
São Paulo, São Paulo
- 2008 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química  
SILVA, S. B. L.; ESPOSITO, B. P. Danos a proteínas promovidos por complexos de Mn(III); QI010  
Águas de Lindóia, São Paulo
- 2008 16º Simpósio de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo (SIICUSP)  
SILVA, S. B. L.; ESPOSITO, B. P. Danos a proteínas promovidos por complexos de Mn(III); EN258  
Universidade de São Paulo  
São Paulo, São Paulo
- 2008 25ª Semana da Química do Instituto de Química da Universidade de São Paulo  
São Paulo  
São Paulo, São Paulo

#### **CURSOS DE CURTA DURAÇÃO**

- 2013 Síntese de Fármacos: da Química Medicinal à Indústria  
36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química  
Águas de Lindóia, São Paulo  
Duração: 6 h
- 2012 Primeiros Socorros para Acidentes em Laboratório e Ressuscitação Cardiopulmonar  
Instituto de Química e Faculdade de Educação Física da Universidade de São Paulo  
Duração: 5 h

2010	Treinamento para <i>Yellow Belts</i> Consultoria GPS Duração: 8 h
2008	Enzimas como catalisadores na Síntese Orgânica G6 - Grupo das 6 Químicas: USP, UFSCar, UNESP, USPSC, USPRP e UNICAMP Duração: 1 semana
2006	Oficina de Microbiologia 23ª Semana da Química do Instituto de Química da Universidade de São Paulo Duração: 1 semana
2006	Mini-curso de Química Forense 23ª Semana da Química do Instituto de Química da Universidade de São Paulo Duração: 1 semana

#### **OUTRAS ATIVIDADES**

2006-2008	Equipe de apoio no evento “Dia de Portas Abertas” Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQUSP) São Paulo, São Paulo
2006	Organização da 23ª Semana de Química do Instituto de Química da Universidade de São Paulo São Paulo, São Paulo

#### **IDIOMAS**

Português (nativo), inglês (avançado) e francês (básico)